UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948 N° ~~155~~ 9

LE GOITRE ENDEMIQUE

DANS LA POPULATION INFANTILE DP

(Displaced Persons)

Statistiques de l'U N R R A en Zone Française d'Occupation

Thése pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement, le 31 Octobre 1947

PAR

JEAN MARIE HORRUT

Ancien Externe des Hopitaux

né à la Roche Chalais (Dordogne) le 17 mai 1920

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. DAMADE, professeur, Président
FONTAN, professeur
PAPIN, professeur
PIECHAUD, professeur
} Juges

FRIBOURG
IMPRIMERIE KEHRER
71, Hauptstraße, 71

1947

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948 N° ~~155~~ 9

LE GOITRE ENDEMIQUE

DANS LA POPULATION INFANTILE DP

(Displaced Persons)

Statistiques de l'U N R R A en Zone Française d'Occupation

Thése pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement, le 31 Octobre 1947

PAR

JEAN MARIE HORRUT

Ancien Externe des Hopitaux

né à la Roche Chalais (Dordogne) le 17 mai 1920

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. DAMADE, professeur, Président
FONTAN, professeur
PAPIN, professeur
PIECHAUD, professeur
} Juges

FRIBOURG
IMPRIMERIE KEHRER
71, Hauptstraße, 71

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen . . . . . M. DUPERIE
Assesseur . . . . . M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. DENIGES, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS:

	MM.
Clinique médicale . . .	DUPERIE.
id . . .	CREYX.
Clinique chirurgicale et gynécologique	PAPIN.
Clinique chirurgicale . .	CHARRIER.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Anatomie pathologique et microscopique clinique .	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	PIECHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLEE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	N.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants . . .	FONTAN.
Zoologie et parasitologie .	SIGALAS.
Médecine expérimentale .	AUBERTIN.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . .	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clin. des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales . .	DELMAS-MARSHALET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	N.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	A.
Clinique odonte-stomatologique	DUBEQ.

MM. PERRENS (Maladies mentales), FAUGERE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Histologie	NAYER.
Physiologie	N.
Médecine générale . . .	BROUSTET.
id. . . .	SARIC.
id. . . .	DUBARRY.
id. . . .	J.-F. TRAISSAC.
id. . . .	N.
id. . . .	N.
Chirurgie générale . . .	N.
id. . . .	MASSE.
id. . . .	MAGENDIE.
id. . . .	POUYANNE.
id. . . .	LAUMONIER.

	MM.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIERES
Oto-Rhino-Laryngologie .	
Dermatologie et syphiligraphie	DESPONS LE COULANT
Chimie médicale	TAYEAU.
Physique médicale . . .	
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie .	REBOUL.
Histoire naturelle pharmaceutique	CASTAGNOU GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES:

	MM.
Médecine opératoire . . .	MASSE.
Accouchements	FAUGERE.
Puériculture	PERY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD.

	MM.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique . .	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique . . .	TA YEAU.
Parasitologie, biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale .	VILLAR.
Electro-radiologie . . .	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculte: ROUGERIE.

Par délihération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Théses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE

A MON PERE

A MA MARRAINE

A MON PARRAIN

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES COMPAGNONS
DU „FRONT DE L'ATLANTIQUE"

A TOUS MES CAMARADES
DE L'UNRRA.

A TOUS MES AMIS
DU KREIS DE TETTNANG — FRIEDRICHSHAFEN

A TOUS CEUX
QUI M'ONT AIDE DANS CE TRAVAIL

A TOUS LES D. P. s

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE

DE BORDEAUX

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARBONNEL (in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DUFOUR

MONSIEUR LE DOCTEUR DESQUEYROUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMADE

MONSIEUR LE DOCTEUR POINOT

A MONSIEUR LE MEDECIN-GENERAL DES CILLEULS

Ancien Directeur du Service de Santé des 7è et 16è Régions Militaires

Zone Medical Officier UNRRA French Zone in Germany

Docteur es Sciences

Commandeur de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN

Professeur de Clinique Chirurgicale

Chirurgien des Hopitaux

Membre associé national de l'Académie de Chirurgie

Membre correspondant national de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

A MES JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMADE

Professeur de clinique des maladies infectieuses

Médecin des Hopitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de guerre

Médaille d'argent des épidemies

Officier d'Académie

Ière PARTIE

GENERALITÉS

CHAPITRE I

AVANT-PROPOS

I

Avant de commencer notre exposé il nous a paru utile de préciser ce que sont UNRRA et population DP qui sont à la base même de notre travail.

Qu'est ce que l'UNRRA?

L'UNRRA, United Nations Relief and Rehabilitation Administration, Administration des Nations Unies pour le secours et le relèvement, „fonctionnera dans les pays qui ont été opprimés et qui manquent du nécessaire jusqu'au jour où la reprise des travaux de la paix permettra aux peuples libérés de subvenir à leurs besoins. Après notre victoire il n'y aura pas de paix stable jusqu'à ce que l'ordre et la loi règnent à nouveau dans le monde. Les Nations Unies ne failliront jamais aux principes essentiels de liberté, de tolérance, de sécurité". —

Tel fut l'engagement pris en novembre 1943 par les Délégués de 44 Nations Unies (représentant 80% de la population du globe), réunies à Atlantic City sur l'appel du président Roosevelt.

Dès 1941 et 1942, il avait paru évident qu'après une guerre aussi destructrice, une multitude d'individus et des peuples entiers se trouveraient dans un tel état de dénuement qu'on aurait à faire face à un des problèmes sociaux les plus complexes de tous les temps.

Les Nations Unies décidèrent donc la création d'un immense organisme destiné à prendre en main ce problème dans la période qui suivrait la libération. Cet organisme fut UNRRA. Son budget, très élevé, fut alimenté par les divers membres en raison directe de la richesse et de l'intégrité de chaque nation. C'est déjà dire que la plus grosse charge incomba aux pays Anglo-Saxons (80%).

Son but

Le nom même de cette organisation montre son étendue. Toutes les misères, tous les peuples incapables de mener à bien leurs premiers pas dans la voie du redressement devaient être englobés dans son action. Dés le début, par contre, il fut bien entendu que cet organisme, créé par les Nations Unies, ne porterait aide ni aux pays ex-ennemis (Allemagne et ses satellites) ni à leurs ressortissants. —

Son organisation

Dirigée de Washington avec, à Londres, un Quartier Général centralisant les affaires européennes. l'UNRRA a vu le 15 mai 1947 son grand quartier général transféré à Paris.

Sa durée

Après que Sa date limite ait été portée du 1er janvier 1946 au 1er janvier 1947, UNRRA. a cessé d'exister le 30 juin 1947, cédant la place à I. R. O., International Refugees Organisation, l'organisme international successeur.

Son action a revêtu deux aspects

1. Dans le monde:

Dès leur libération de nombreux pays furent secourus. De l'aide alimentaire à l'aide médicale, du problème de la reconstruction à celui du transport, l'aide apportée par UNRRA engloba tous les demaines. Pour cette branche d'activité, des missions de techniciens, recrutés selon les besoins dans les pays alliés, évaluaient sur place les besoins des pays et assuraient l'arrivée par terre, mer ou air des secours. —

2. En Allemagne:

Ici, il ne s'agissait plus pour UNRRA d'aider une nation: UNRRA avait à faire face à la plus grosse migration de population des temps modernes. —

L'Allemagne victorieuse avait en effet durant 5 années drainé des millions d'êtres humains. Déportés politiques, déportés du travail, gens fuyant la guerre, gens fuyant le régime politique nouveau installé dans leur pays, avaient afflué dans le grand Reich.

L'Allemagne de la défaite, écrasée, affamée, ne pouvait pas et ne voulait pas assurer à ces faibles le minimum vital. Ce fut ici le rôle de l'UNRRA.

Les DP.s

Sous le terme DP.s (Displaced Persons) on engloba tous ces déportés, tous ces réfugiés.

Théoriquement, un DP. est une personne venue contre son gré en Allemagne après le 1er septembre 1939. Exceptionnellement ont été pris en compte par UNRRA les étrangers résidant en Allemagne avant cette date et désireux d'être rapatriés dans leurs pays d'origine.

Il faut signaler tout de suite la différence existant entre „DP.s" et sa traduction française „Personnes Déplacées". Le terme „Personnes Déplacées" englobe tous les étrangers résidant en Allemagne et a donc un sens beaucoup plus large. —

Qu'étaient les DP.s? Toutes les nationalités étaient présentes, mais Polonais et Baltes en formaient la majorité. —

A la fin des hostilités 10.000.000 d'individus erraient ainsi en Allemagne, sans logis, sans attaches, sans soutien, sans soins.

Les armées, qui avaient apporté la première aide cédaient bientôt la place aux „Teams" ou équipes UNRRA.

Dès le début de 1945, en effet, des Teams formés
d'un directeur,
d'un Administrative Officer,
d'une Welfare,
d'un medical Officer,
d'une nurse,
accompagnés de secrétaires, chauffeurs, messing, etc. partirent pour l'Allemagne. Le personnel, recruté das les pays alliés, était formé en majorité d'Anglo-Saxons, de Français, de Belges, de Hollandais. Engagé sur titre ou après concours, le nouvel employé était dirigé après un stage de quelques semaines sur le Quartier Général d'une des 3 Zones occidentales — la zone russe n'ayant jamais été englobée dans l'action.

Vu la dispersion des DP.s dans toute l'Allemagne ce personnel dut être d'emblée recruté en nombre élevé.

Tâches de l'UNRRA en Allemagne

1. La tâche première qui incomba aux équipes fut de ravitailler les DPs. De cette tâche découla la nécessité d'abord, de fixer ces millions d'individus en les groupant le plus possible (d'où la naissance des camps), ensuite, de les dénombrer, de les enregistrer. —

2. En même temps, le service médical eut à assurer les soins et surtout dut s'attaquer à la prophylaxie. — Des millions de vaccinations contre le typhus, la typhoide, la variole, la dyphtérie vinrent arrêter à temps les fléaux qui menacaient, au sortir des „camps de la mort", de s'élancer sur l'Allemagne et l'Europe.

Il est certain que ces mesures furent capitales pour le maintien de l'état sanitaire à un niveau normal.

3. Ultérieurement, enfin, on put reprendre les effectifs, trier les indésirables qui avaient pu se glisser dans les camps et entreprendre le rapatriement. En deux ans, plus de 9.000.000 de personnes purent ainsi regagner leur pays.

Actuellement demeurent encore en Allemagne près d'un million de personnes. Pour celles-ci, qui ne veulent pas regagner leur pays, l'émigration commence à ouvrir les portes de l'Allemagne. Déjà quelques émigrants ont rejoint des pays plus favorisés (Brésil, Tunisie, Maroc). —

A ce propos, il semble que la France, qui sollicite à l'étranger l'envoi temporaire de travailleurs, aurait eu intérêt à s'intéresser plus tôt à cette main d'oeuvre susceptible de s'assimiler rapidement.

Le 30 juin 1947, l'UNRRA a cédé la place en Zone Française aux Services PDR. Français (Prisonniers, Déportés, Réfugiés) qui continueront son oeuvre sous le contrôle de l'I. R. O. (International Refugee Organisation).

Ainsi s'achevait la tâche de la plus colossale entreprise charitable de tous les temps. —

II.

Abandonnant le point de vue narratif, nous voulons d'emblée insister sur le grand intérêt scientifique que pouvait présenter cette formidable transplantation d'individus.

Jamais, en effet, une émigration aussi diverse et aussi massive n'avait été rigoureusement controlée au point de vue médical comme ce fut le cas ici. — Les médecins UNRRA se sont trouvés les témoins d'une magnifique expérience.

Lorsqu'on saura que le goitre est particulièrement fréquent dans toute la Zone Française Occupée, on comprendra aisèment tout l'attrait que pouvait présenter ce phénomène. —

Médecin du Team UNRRA 580 implanté dans le Kreis de Tettnang-Friedrichshafen, sur les bords du lac de Constance, région particulièrement atteinte par l'endémie goitreuse, et appelé par notre travail à examiner journellement de nombreux enfants, il devenait évident que le sujet de notre thèse nous était tout indiqué, ainsi qu'à notre collègue SANYAS de Lindau qui allait s'intéresser plus spécialement au goitre chez l'adulte. —

Ultérieurement, grâce à l'aide du Médecin Général DES CILLEULS que nous tenons encore à remercier ici nous avons étendu nos statistiques à toute la population infantile DP. de la Zone Française.

Au cours de notre pratique privée parmi les familles françaises, nous avons pu aussi avoir une idée de l'endémie goitreuse chez les troupes d'occupation.

CHAPITRE II

INTRODUCTION

Vouloir écrire encore sur le goitre semble être une gageure quand on connait les multitudes d'ouvrages parus sur ce sujet.

Mais ce goitre reste le problème universel dont David Marine a pu dire: „simple or endemic goiter considered from the view point of world medicine is one of the most important and widespread causes of human suffering and of physical and mental degeneracy with which society has had and still has to deal". —

Contrairement à une croyance répandue, ce goitre ne se cantonne pas à quelques zones goitrigènes et à quelques cas avec grosse déformation. Dans beaucoup de pays du monde le goitre atteint gravement la santé de nombreuses personnes chez lesquelles un oeil profane ne distingue pas de maladie apparente. Et c'est à ce goitre problème social mondial plus qu'au gros goitre chirurgical que nous voulons consacrer notre étude.

Nous nous sommes fixés trois buts dans ce travail:

1. D'abord présenter une synthèse de la question du goitre en fonction des travaux récents, qui sont surtout le fait d'auteurs Anglo-Saxons. Cela nous amènera à faire de vastes empunts aux multiples auteurs cités dans la bibliographie.

2. Ensuite contrôler, à la lumière de nos constatations parmi le champ d'expérience constitué par les 30.000 DP.s de la zone française d'occupation certains points des théories actuellement admises.

3. Enfin envisager les mesures que nous jugeons utiles et même indispensables pour enrayer l'endémie.

Et à l'orée de ce travail il nous faut déjà reconnaitre que si des théories autrefois florissantes ont été éliminées, si des théories nouvelles sont apparues, si le problème dans son ensemble est maintenant mieux posé, le mystère demeure entier. A l'instar de celle du cancer l'étiologie du goitre reste inconnue.

CHAPITRE III

HISTORIQUE

Reconnu aux Indes 2000 ans avant Jésus-Christ, le goitre est signalé aussi par Hippocrate (1).

Dans les oeuvres d'Aristote, Galien, Celse, Paul d'Egine, on trouve des citations se rapportant à des tumeurs du cou consécutives à l'ingestion des eaux de certaines sources. C'est même à de telles sources „que les Béotiens prenaient la lourdeur de leurs formes et l'épaisseur de leur esprit".

Pline montre que des „eaux impures" donnent des tumeurs cervicales au porc et au chien.

Végèce (2), au IV siècle, signale cette affection courante. A cette époque, goitre = tumeurs cervicales. Plus tard, on différencie les bronchocèles (qui comprennent le goitre) et les tumeurs ganglionnaires ou strumes. —

Au Moyen-Age il y a confusion, strumae = toutes les tumeurs du cou. — Au XVI^{e} siècle, Paracelse (3), le premier, nota la coïncidence entre tumeurs du cou et crétinisme. — Plattner, à Bâle, établit scientifiquement la certitude des relations entre certaines eaux, certaines tumeurs du cou et certaines déchéances physiques et intellectuelles. —

Au XVII^{e} siècle, Du Laurens, (4) médecin de Henri IV, publie une histoire du goitre „qui est contagieux". —

Au XVIII^{e} siècle, de SAUSSURE, dans la vallée d'Aoste, Fodéré (5—6) en Maurienne et en Alsace, étudient l'étiologie, cependant que Malacarne (7) publie en 1789 à Turin le premier ouvrage important sur le goitre et le crétinisme. —

Prosser (8), dès 1769, vante la qualité curative d'une poudre d'éponge calcinée, méthode diffusée par Wilmer, en 1779 (8), sous le nom de „Coventry Treatment".

Dès le début du XIX^{e} siècle, les travaux affluent et, seules peuvent être retenues les étapes capitales. —

Flajani (10), en 1802, parle du goitre exophtalmique. Coindet (11), en France, et John Elliotson, à Londres, furent les premiers, en 1819—20, à administrer l'iode préparé en 1812 par Courtois (12), cependant que Boussingault (13) recommandait déjà le sel iodé. — Green (13), en 1828, suivi par Watson (14), en 1835, pratique la première thyroïdectomie, avec d'ailleurs décès du patient par septicémie au bout de 2 semaines. —

Parry (15), en 1825, avant Graves (16—17) 1835, et Basedow (18, 19, 20) 1840, décrit parfaitement le goitre exophtalmique.

Prévost (21) et Maffoni, en 1846, émettent les premiers la théorie de la carence en iode.

En 1850, les pouvoirs publics, en France, s'intéressent à la question et il est créé un conseil d'hygiène dans chaque département. Ce conseil décèle d'emblée 500.000 goitreux et 30.000 crétins.

De 1850 à 1860, Chatin (22) entreprend les premières recherches chimiques systématiques dans l'eau, le sol, les aliments. Il conclut que le goitre est dû à une carence en iode. Soutenue par Marchand, Niepce (23), Fourcault, cette théorie après discussion à l'Académie, devait être rejetée et tomber dans l'oubli pour 60 ans.

De 1866 à 1877, Baillager (24) et Boussingault (25) font des essais prophylactiques dans le Bas-Rhin, la Seine Inférieure, la Haute Savoie.

Rilliet, en 1869, fait les premières remarques sur l'iodisme. Saint Lager (26), en 1867, publie les 43 hypothèses relatives aux causes du goitre endémique et du crétinisme étudiées dans les travaux antérieurs. Fagge en 1871, établit les différences entre le crétinisme endémique et le crétinisme sporadique.

Gull (27), en 1873, décrit le premier cas de myxoedème, baptisé tel par Ord (28), en 1877. — Tous ces travaux sont complétés par des études anatomo-pathologiques de Langhans, Ecker, Frerichs, Rokitansky, Porta, Billroth, Wirchow et Woelfler (29) qui, en 1882, propose une classification.

De même progressent les études expérimentales qui, négatives pour Astley-Cooper (30), Bardeleben (31) et Schiff (32), aboutissent a accréditer l'opinion du peu d'importance de l'extirpation de la Thyroïde.

Après les découvertes de Claude Bernard (33), les constatations de Kocher (34) et des frères Reverdin (35), les nouvelles expériences de Schiff sur le myxoèdème post-opératoire ouvrent l'ère positive. Parallèlement, les connaissances thérapeutiques s'affirment et Kocher, en 1878, publie une statistique portant sur 2000 opérations avec 4,5 % de mortalité. —

En 1890, Lannelongue (36) entreprend le traitement du crétinisme par greffe thyroïdienne, reprenant l'oeuvre de Brown-Séquard (27), lui-même guidé par les découvertes de Claude Bernard.

Murray (37), en 1891, emploie l'extrait thyroïdien sous-cutané et Howitz l'ingestion de thyroïde fraiche.

Baumann, en 1896, découvre la teneur normale en iode du corps thyroïde cependant que Marine (38), en 1908, étudie les effets de l'iodisme sur la structure de la glande.

Tout au début de notre siècle l'anatomo-pathologie fait l'objet des multiples recherches de Wegelin, Askanazy, Bircher, Holst, Lanz, Marine, Lenhart, Crile, Wilson, Masson, Roussy.

Plus tard, prophylaxie, cytologie, chimie, pathologie aboutissent à de nombreux travaux, dont les principaux sont cités dans notre bibliographie.

Nous citerons ici seulement quelques auteurs.

En 1914, découverte de la thyroxine par Kendall.

Cannon (39), en 1915, est le premier à reproduire expérimentalement le goitre.

Plummer (40), en 1923, prône l'administration systématique d'iode dans le goitre exophtalmique.

En 1927, Harrington et Barger réussissent la synthèse de la thyroxine.

Enfin, en 1927 et 1933, deux grandes conférences réunirent sur invitation, à Berne, les savants du monde entier qui purent ainsi confronter leurs opinions.

Certains auteurs doivent être cités particulièrement pour leur oeuvre. —

— En Suisse: de Quervain, Wegelin, Wespi, Eggenberger, Messerli, Hunziker, Galli-Valerio.

— En Angleterre: Dunhill, Orr, Murray, Davies, Rogers, Dagmar, Dean, Day.

— En Belgique: Dautrebande, Mayer.

— En Espagne: Marañon.

— En Allemagne: Aschoff, Blum, Enderley, Flörcken, Hanke, Helwig, Ziegler.

— En Roumanie: Danielopolu.

— En Hollande: Josselin de Jong.

— En Autriche: Breitner, Wagner von Jauregg.

— Aux Etats Unis: Marine, Sloan, Crotti, Wilson.

— Aux Indes: Mac Carrisson.

En France, la question semble passée de mode. Sont à retenir les noms de Bérard et Peycelon, Roussy et Welti, Rhein, Freysz, Dunet. Par contre, l'Amérique, effrayée en 1914—18 par le nombre de recrues réformées pour goitre, et l'Angleterre, émue en 1939—45, sont à l'avant garde du problème. L'Angleterre a créé le „Goiter Sub-Committee of the Medical Research Council". Dès le début cette commission dénombra parmi les gens de 5 à 20 ans, rien qu'en Angleterre et pays de Galles, 500.000 goitreux et 30.000 crétins. —

IIème PARTIE

LA THYROÏDE NORMALE

(41, 42, 43, 44)

La plus volumineuse des glandes à sécrétion interne, la glande thyroïde, qui aurait été baptisée en 1656 par Thomas Warton (45) (de turéos, bouclier allongé et eidos forme) est située à la partie antérieure du cou, au dessous de l'os hyoïde, en avant et sur les côtés du conduit laryngo-trachéal.

CHAPITRE I

EMBRYOLOGIE

L'embryologie du corps thyroïdien est fort intéressante et nous permettra de comprendre une partie de la pathologie.

Tout d'abord, se pose le problème de l'unité ou de la dualité d'origine. Depuis Born (46), et His (47), il est admis que la thyroïde se développe aux dépens de 3 ébauches — une médiane et deux latérales. Cependant, ultérieurement, Simon (48, 49) et Soulié et Verdun (50), montrent que les ébauches latérales ne sont pour rien dans la formation et qu'elles ne font que contracter des rapports intimes avec l'ébauche médiane. —

Elles pénètrent parfois dans les lobes latéraux en laissant subsister certains résidus embryonnaires qui pourraient être à l'origne des adénomes foetaux de Woelfler.

Quoiqu'il en soit les trois ébauches apparaissent dans le triangle méso-branchial, formé par l'absence de soudure des arcs branchiaux à la face ventrale, en arrière des deux arcs maxillaires.

L'ébauche médiane, évagination du pharynx, apparaît entre, en avant, le tuberculum impar, qui forme la pointe du triangle, et, en arrière, la furcula, futur emplacement de l'orifice supérieur du larynx.

Latéralement et en arrière de l'ébauche thyroïdienne, apparaissent les deux ébauches postéro-latérales de la langue.

Ainsi compris entre les 3 ébauches linguales, le bourgeon thyroïdien s'épaissit, s'encaisse, se pédiculise et s'enfonce dans l'épaisseur de la paroi pharygienne de haut en bas et va jusqu'à se mettre en rapport avec le bulbe aortique.

Bientôt, les trois ébauches linguales se rejoignent et il ne reste plus qu'un pertuis à la base de la langue, origine du foramen caecum. Le pédicule thyroïdien ou tractus thyréo-glosse est formé par un cordon cellulaire plein qui passe soit en arrière, soit en avant et en arrière de l'os hyoïde et qui vient se terminer à la partie moyenne du cou par une extrémité renflée et bifurquée en croissant.

Vers le deuxième mois, le tractus disparaît à sa partie moyenne.

Seul subsiste, en haut, le foramen caecum.

En bas, les deux cornes du croissant contournent la trachée et remontent sur ses faces latérales donnant naissance à la pyramide de Lalouette, à l'isthme et aux deux lobes latéraux (du moins pour une grande part). —

Si le canal persiste, ce qui se voit d'après Bland-Sutton dans 10% des cas on a le canal de Bochdaleck, creusé dans la base linguale et même un cordon qu'on peut suivre jusqu'à la pyramide et expliquant la présence de thyroïdes accessoires.

Les ébauches latérales, issues du sillon branchial interne, se pédiculisent dans le mésoderme du cou. L'extrémité s'enfoncerait dans une des cornes de l'ébauche médiane et donnerait le lobe latéral. Le pédicule, atrophié, donnerait le bourgeon initial de la parathyroïde interne.

Quoiqu'il en soit, la glande, formée à cette période par une masse épithéliale compacte, va évoluer.

Dans un premier stade, dit des bourgeons épithéliaux, la thyroïde est formée de cordons épithéliaux plus ou moins ramifiés et anastomosés. Dans une deuxième stade, dit des bourgeons vasculaires, il y a pénétration des éléments conjonctivo-vasculaires dans l'ébauche qui a formé un réseau.

Dans un troisième stade vésiculaire, les vésicules apparaissent, formées, d'après Florentin, par des amas épithélaux qui s'isolent et évoluent pour leur propre compte.

Dans un quatrième stade, vers le 6ème mois, il y a une sorte d'involution (Hesselberg): l'épithélium se désagrège, le colloïde disparait.

Les follicules et le colloïde reparaissent à la naissance dans leur aspect normal définitif.

Au cours de son évolution la thyroïde est en rapport avec de nombreuses formations pour lesquelles Bérard et Dunet disent qu'elle représente „un véritable centre d'attraction". Ce sont surtout les deux tubes thymiques qui passent en arrière puis au dessous et qui peuvent abandonner des éléments aberrants, ou grains thymiques de Kohn et Verdun (52, 53). Les parathyroïdes inférieures s'accolent aussi à la face postérieure au point de jonction de l'isthme et des lobes.

La connaissance rudimentaire de l'embryologie nous explique donc déjà les rapports de contiguité ou même de continuité entre tissu thyroïdien, thymique et parathyroïdien. Elle nous explique aussi la présence en certains points de vestiges thyroïdiens.

Woelfler et les classiques distinguent les thyroïdes accessoires, situées dans le triangle délimité par le maxillaire supérieur comme base et la crosse aortique comme sommet et les thyroïdes aberrantes situées en dehors de ce triangle. Les thyroïdes accessoires sont classées en:

1. Sus-hyoïdiennes (54, 55, 56, 57).
2. Pré ou rétro hyoïdiennes (58).

3. Sous-hyoïdiennes, qui vont jusqu'à l'aorte (59) et sont divisées en:

a) crico-thyroïdiennes,

b) latéro-thyroïdiennes ou groupe para-thyroïdien de Marañon.

Toutes ces glandes peuvent être le point de départ de goitres et de néoplasies. Leur importance expérimentale, physiologique et pathologique est très grande (60). —

CHAPITRE II

ANATOMIE

1. Forme situation.

Située à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur de la partie antérieure du cou, la thyroïde présente, de face, la forme soit d'un H à jambages obliques en bas et en dedans, soit d'un U.

En coupe, elle dessine un fer à cheval à concavité postérieure qui embrasse le conduit aérifère. —

Elle est formée d'un isthme et de deux lobes.

De l'isthme, horizontal, aplati d'avant en arrière (4 à 5 mm d'épaisseur), se détache habituellement la pyramide de Lalouette, prolongement grêle, oblique en haut en dehors et à gauche le plus souvent.

2. Dimensions:

Les deux lobes, pyramidaux à base inférieure, mesurent 3 cm de hauteur, 2 cm d'épaisseur. La largeur totale de la glande est de 6 à 7 cm.

3. Poids:

Son poids, très variable comme ses dimensions, serait pour Marine (61) de 0,35 gr par kilogr. de poids soit environ 25 gr pour un homme de 70 kg. A la naissance, la glande mesure 2 cm de hauteur, 1,5 cm de largeur, 0,5 cm d'épaisseur. Son poids, d'environ 3 gr, représente le 1/400 du poids du corps, contre 1/1800 chez l'adulte.

4. Aspect:

A l'examen direct, la glande apparaît comme une masse gris-rougeâtre, molle, granuleuse, entourée d'une capsule fibreuse à la surface de laquelle court un riche réseau vasculaire plus ou moins dilaté.

5. Rapports:

Placée au milieu des nombreux organes d'une importante région, la glande présente des rapports non moins importants. —

— En avant elle est cachée par un plan musculo-aponévrotique formé par l'aponévrose cervicale moyenne qui englobe des muscles situés sur deux plans: — En arrière, le sterno-thyroïdien, en avant, le sterno-cleïdo-hyoïdien en dedans, le ventre antérieur de l'omo-hyoïdien en dehors. A la partie médiane, au niveau de l'isthme, on ne trouve que le plan aponévrotique fusionné avec le plan plus superficiel: l'aponévrose cervicale superficielle. En avant de ce nouveau plan aponévrotique on trouve le tissu cellulaire sous cutané. Outre les fibres musculaires du peaucier, il contient un riche lacis veineux aboutissant aux deux veines jugulaires antérieures. Ces veines peuvent se dilater dans le goitre et nécessitent certains précautions opératoires. Il ren-

ferme aussi les nerfs venant de la branche transverse du plexus cervical profond qui devront être anesthésiés lors des interventions sur la thyroïde. Enfin, superficiellement, on trouve la peau, fine, souple, facilement déformée par les goitres.

Ainsi, alors que l'isthme est facilement accessible en avant, les lobes, cachés derrière un plan musculaire, sont difficiles à apprécier à l'oeil et au doigt à l'état normal.

— En arrière —

a) L'isthme répond aux trois premiers anneaux de la trachée, auxquels il adhère fortement. Il partage avec eux un réseau vasculaire important. Ceci explique en même temps la mobilité du goitre à la déglutition (signe diagnostique capital), certains troubles respiratoires dans les goitres et la difficulté de l'extirpation.

b) Les lobes:

Leur face antéro-externe répond aux plans superficiels. — Leur face interne couvre la trachée du 1er au 5è anneau ainsi que le cricoïde. Elle leur est unie par des tractus courts et serrés (ligament de Grüber). —

Leur face postérieure entre en contact avec le paquet vasculo-nerveux du cou, expliquant les troubles de compression du pneumogastrique ou l'envahissement des vaisseaux lors des tumeurs extensives. A ce niveau aussi se trouvent les ganglions carotidiens qui, hypertrophiés, pourront devenir un élément délicat de diagnostic différentiel. Le bord postérieur entre même en rapport, entre trachée et carotide, avec le conduit digestif et le récurrent (surtout à gauche en raison de la déviation oesophagienne), d'où troubles récurrentiels et dysphagiques possibles dans les goitres à développement postérieur. A l'union du 1/3 inf. et des 2/3 supérieurs, point de contact de ce bord avec le récurrent, se trouvent aussi l'artére thyroïdienne inférieure et les veines correspondantes ainsi que les parathyroïdes: Ce point est le véritable hile de l'organe. —

Sa base est située à proximité de l'articulation sterno-claviculaire. Le sommet répond à l'angle inférieur du cartilage thyroïde. Il est en rapport avec l'artère thyroïdienne supérieure, les veines et le nerf laryngé externe.

6. La gaine thyroïdienne.

La thyroïde contracte tous ses rapports au travers de sa gaine propre ou capsule interne de Cormig, mince toile fibreuse adhérente au parenchyme dans lequel elle se ramifie. Autour de cette capsule existe la capsule externe de Cormig, toujours isolable. Entre ces deux fascia, les gros vaisseaux que nous avons vus à la surface de la glande circulent avant de pénètrer dans le parenchyme où ils sont d'emblée de petit calibre. Ceci explique que la zone située entre les 2 fascia est chirurgicalement dangereuse et que les deux seuls plans utilisables sont les plans extra ou sous capsulaires.

7. Les vaisseaux.

La vascularisation, très importante, est assurée comme nous l'avons vu par la thyroïdienne supérieure, branche de la carotide externe, et par

l'artère thyroïdienne inférieure, branche de la sous-claviére. Parfois s'ajoute la thyroïdienne moyenne de Neubauer. Ces artères sont richement anastomosées dans chaque lobe. Les anastomoses entre les deux lobes sont plus rares, ainsi que les anastomoses extra-thyroïdiennes. Le système veineux, très anastomotique, est très variable dans sa distribution.

8. Les lymphatiques.

Les lymphatiques sont très développés. On les divise en descendants qui, venant de l'isthme et de la base des lobes, se jettent dans les ganglions prétrachéaux ou récurrentiels, ascendants qui aboutissent aux ganglions précricoïdiens, et latéraux, les plus abondants, qui vont se jeter dans les ganglions cervicaux profonds.

9. L'innervation.

Les nerfs proviennent du sympathique cervical par l'intermédiaire des ganglions cervicaux supérieurs et moyens et du pneumogastrique par l'intermédiaire du laryngé supérieur et du récurrent.

Ils forment un pédicule moyen et un pédicule inférieur pour chaque lobe. La question des ganglions intra-thyroïdiens est fort discutée, malgré les récents travaux de Nonidez et Florentin qui semblent en démontrer l'existence.

Les recherches de Pines, en 1937, montrent que le centre médullaire correspondant à la glande serait situé dans la zone intermédio-latérale de la moelle cervicale de C5 à C7. —

Pour Braeucker, l'innervation serait beaucoup plus complexe encore et viendrait: du glosso-pharyngien, du plexus carotidien, du plexus pharyngien, des nerfs cardiaques supérieurs, moyens et inférieurs, du ganglion cervical inférieur, du plexus sous-claviculaire, des branches cardiaques du vague et de l'hypoglosse.

CHAPITRE III

I.

HISTOLOGIE

La thyroïde est formée d'un parenchyme cellulaire entouré d'une capsule.

1. La capsule:

est composés de faisceaux de tissu congonctif et de fibres élastiques. De la capsule, se détachent des cloisons qui partagent irrégulièrement le parenchyme en lobules. Finalement, de ces cloisons inter-lobulaires partent des travées discrètes qui vont se répandre au sein même du tissu cellulaire et se terminer autour des vésicules et des amas épithéliaux.

2. La parenchyme-cellulaire:

En dehors des ramifications conjonctives, est formé de deux éléments: les vésicules thyroïdiennes, les amas épithéliaux.

a) les amas épithéliaux résiduels ou ilots de Woelfler se rencontrent dans toute la glande, mais principalement à la périphérie. Ils représenteraient des restes de tissu embryonnaire non encore differencié. Ils sont plus abondants chez les jeunes que chez les adultes. Les cellules qui les constituent, ou cellules de Weber, sont formées d'un protoplasma globuleux, abondant, entourant un noyau volumineux.

b) Les vésicules, sont de formes variables, le plus souvent sphériques ou ovales. Leur taille varie de 45 à 110 u pour Kolliker, de 80 à 220 u pour Simon, de 20 u à près de ½ mm pour les auteurs modernes (62, 63, 64, 65, 66).

Elles sont constituées par une membrane basale-niée par Langendorf mais bien mise en évidence par Rivière — homologue de la vitrée que l'on trouve dans acini des glandes exocrines.

Appliquée sur cette basale, on trouve une seule rangée de cellules qui, selon le stade fonctionnel, peuvent varier de l'aspect endothéliforme à l'aspect prismatique haut en passant par le stade cuboïdal.

Malgré ces variations il semble que toutes ces cellules, contrairement à l'opinion de Langendorf, sont de la même lignée. Dans le cytoplasme des cellules, oûtre un noyau sphérique, on met en évidence un chondriome filamenteux (67), des granulations chromophiles ou chromophobes, des granulations graisseuses (68), lipoïdiques, pigmentaires ou oxydasiques (69), un appareil de Golgi, des vacuoles colloïdes, des vacuoles de Bensley.

Dans la cavité des vésicules on trouve, en plus ou moins grande quantité, une substance transparente, amorphe, jaunâtre, de nature proteidique: le colloïde. Ce colloïde représente pour la majorité des auteurs le produit de sécrétion des cellules.

3. Autour des vésicules on trouve un réseau de capillaires sanguins qui vient du plexus superficiel en suivant les cloisons conjonctives.

4. Un riche réseau de capillaires lymphatiques s'étend jusqu'au contact des vésicules.

5. Enfin un plexus nerveux intra-lobulaire, formé de ramifications du pneumogastrique, du glosso-pharyngien, du sympathique, émet des arborisations destinées aux capillaires sanguins et aux vésicules.

II.

MODIFICATIONS DE LA THYROIDE SELON L'AGE ET CERTAINS ETATS PHYSIOLOGIQUES

Nous venons d'étudier l'aspect de la thyroïde adulte normale. Cette glande, qui subit déjà des modifications individuelles importantes, présente encore des aspects fort différents:

I. — Selon l'âge:

1. Chez l'enfant nous avons déjà envisagé la période foétale. Après la période d'involution, à la naissance, l'apparition de la structure normale est rapide. Cependant les follicules sont petits, les amas épithéliaux nombreux.

2. Chez le vieillard, la thyroïde continue à manifester son activité mais elle présente quelques modifications. Il y a hypertrophie du tissu conjonctif et sclérose à point de départ péri-vasculaire.

Les vésicules deviennent irrégulières: à côté des vésicules normales, en nombre réduit, on trouve des vésicules en voie d'involution et surtout de grosses vésicules kystiques;

Dans les cellules apparaissent de multiples granulations graisseuses.

En réumé: involution partielle en rapport avec un ralentissement fonctionnel.

II. — Selon certains états physiologiques:

1. Les variations sont surtout fréquentes chez la femme:

Pendant la menstruation on note des poussées congestives fréquentes. Pendant la grossesse, l'hypertrophie, qui débuterait, pour Hertoghe, dès la conception, est permanente.

Selon les auteurs et surtout selon les régions le % des cas constatés varie de 8% avec Markoe et Wing jusqu'à 80% avec Spirito Francesco. La thyroïde s'accroîtrait encore pendant le travail pour diminuer lors de l' accouchement et s'hypertrophier à nouveau au moment de la montée laiteuse. Histologiquement, on note une hypérémie intense et des signes variables, mais concordants, d'hyperactivité fonctionnelle.

Pendant la lactation ces signes persistent.

2. Le rôle de l'alimentation sur l'activité thyroïdienne est si important qu'il relève de la pathologie expérimentale.

III.

HISTOPHYSIOLOGIE

Son étude a fait de récents progrès. Elle est parfaitement exposée dans la thèse de Dellys (60).

Alors que Andersson et Galeotti (70) avaient fait admettre au début du siécle, l'existence d'une sécrétion thyroïdienne double les travaux plus récents tendent à montrer que les divers aspects cytologiques représentent seulement des aspects successifs de l'élaboration d'un produit de sécrétion unique.

Les observations anatomo-physiologiques, expérimentales aussi bien qu'anatomo-pathologiques ont permis d'établir des tests morphologiques de l'activité sécrétoire thyroïdienne et de les classer.

1. Les observations anatomo-physiologiques de Uhlenhuth (71, 72) M. Grant (73, 74, 75) Zofja Mayerowna, Etkin (76, 77) Clements (78) sur les modifications thyroïdiennes dont les métamorphoses, celles de Mann, Adler, de Winiwarter sur la thyroïde des animaux hibernants, ont mis en évidence, d'une part, élévation de l'épithélium vésiculaire, réduction du colloïde intravésiculaire et apparition de grains chromophiles dans le cytoplasme cellulaire, d'autre part un aplatissement de l'épithélium.

2. Les études expérimentales entreprises sur l'action des extraits-thyroïdiens par Utterström, Kosima, Haufmann, Loeb (79, 80, 81), Champy et surtout Courrier (82, 83), Florentin et Chino, ainsi que sur l'action des greffes thyroïdinnes répétées par Cristiani (84), montrent un aplatissement caractéristique de l'épithélium avec disparition du colloïde dans le premier cas.

En opposition, les travaux portant sur l'examen d'un fragment thyroïdien subsistant après thyroïdectomie subtotale de Wagner, Horsley, Cristiani, Marine, Hunnicut, Roussy et Clunet, Else, Grow, Lemery, Shiro-Ishimaru (85), de Winiwarter (86, 87), ont montré une hyperplasie et une hypertrophie des cellules acineuses avec diminution du colloïde et pour certains auteurs hyperplasie des îlots de Wölfler. Roussy note aussi l'apparition de végétations papillaires intra-acineuses qui sont un signe d'hyperplasie intense. Les résultats obtenus par Loeb, Aron (88, 89, 90), Watrin, Schockaert, Houssay, Krogh, Okkels (91, 92), Grant et Adams par l'étude des modifications sous l'influence de l'hormone thyréotope et ceux de Watrin et Florentin, obtenus par l'implantation répétée de lobe antérieur d'hypophyse concordent et montrent sensiblement les mêmes modifications.

Aron, au cours de cette étude, insiste sur le fait que la zône centrale de la thyroïde présente des signes d'activité beaucoup plus intenses que la périphérie qui parait être en repos permanent.

Si, au contraire, on pratique une hypophysectomie comme l'ont fait Cushing et Homans, Ashner, Sweet et Allen, Smith, Leblond et Nelson on assiste à une atrophie finale de l'organe avec épithélium bas, pauvre en cytoplasme et colloïde homogène sans vacuole de résorption.

3. L'anatomie pathlogique a aussi permis des constatations intéressantes, surtout dans les cas typiques des diverses affections thyroïdiennes. Le goitre exophtalmique, étudié surtout par Muller, Kocher, Mac Callum, Wilson, Rubens-Duval, Simmonds, a fait l'objet plus près de nous des recherches de Roussy et Clunet en 1914, reprises en 1933 (93), de de Josselin de Jong (94), de Holst (95).

Certaines lésions semblent typiques. Ce sont l'hyperplasie épithéliale (cellules cylindriques, végétations papillaires intraacineuses), l'apparition d'ilots éosinophiles, les néoformations lymphatiques, les trainées lymphoïdes, la raréfaction du colloïde.

Si l'on administre de l'iode, on voit le colloïde s'accrôitre en même temps que les cellules tendent à redevenir basses ou même aplaties, si le traitement est prolongé.

Le goitre colloïde montre des vésicules volumineuses, à épithélium aplati, pleines de colloïde.

Dans l'adénome foétal de Wölfler on note quelques rares vésicules, noyées dans une grande quantité de cellules de Weber.

Les résultats donnés par ces différentes méthodes sont superposables.

La thyroïde réagit toujours selon un même schéma.

Certains tests plus constants semblent avoir une valeur particulière pour juger de l'activité fonctionnelle de la thyroïde.

Tests de premier ordre:

L'hypertrophie de l'épithélium vésiculaire et l'apparition des vésicules de résorption dans le colloïde, surtout si ces deux signes sont réunis.

Tests de deuxième ordre:

Présence de végétations épithéliales intravésiculaires, figures de mitoses, hypertrophie du chondriome, apparition de grains oxydasiques, desquamation de cellules dans la cavité vésiculaire.

Tests accessoires:

La présence de vacuoles à colloïde, la présence de vacuoles de Bensley, l'hypertrophie des îlots de Wölfler sont d'une valeur moindre et restent encore à interpréter.

CHAPITRE IV

PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

Longtemps obscurcie malgré les découvertes de Claude Bernard et les travaux de Schiff, Kocher, Réverdin etc... par l'ignorance du rôle des parathyroïdes, la physiologie thyroïdienne est nettement individualisée de celle du système parathyroïdien depuis les recherches de Gley (96) et surtout la thèse de Moussu (97). —

I. — La thyroïde: Glande à sécrétion interne:

Dans une première étape on étudie le rôle de la glande, sa spécificité.

1. Tout d'abord, on carença l'organisme en pratiquant l'ablation de la glande. Les travaux de Parhon (98), Lanz (99), Guiart (100), Jeandelize (101), chez les poissons; ceux de Hoskins, Uhlenhuth (102), sur les batraciens à l'état de larves et de Gley, Physalix (103), Nicolas, Gayda sur les batraciens adultes; ceux de Prenant, Cristiani sur les reptiles; ceux de Albaro, Moussu (104, 105) sur les oiseaux; ceux enfin de Adler, Cristiani, Langenberg, Hofmeister (106), Jeandelize, Gley, Mousson, von Eiselsberg (107), Cadeac et Guinard, Horsley (108), Munk, Murray et Edmunds sur les mammifères montrèrent l'importance de la glande, importance qui croît à mesure qu'on s'élève dans l'échelle animale.

Les troubles de l'animal ainsi éthyroïdé, concordants quoique très divers, apparaissent progressivement et sont d'autant plus nets que le sujet est plus jeune. Il atteignent presque tous les organes, presque toutes les fonctions.

Selon l'espéce animale, le tableau clinique se rapproche soit du myxoedéme soit du crétinisme.

2. Inversement on tenta de compenser les troubles thyréoprives et de faire apparaître des phénomènes d'hyperthyroïdie.

a) Schiff avait fait les premières tentatives, mais c'est Cristiani (109, 110, 111), qui, en 1905, fixa définitivement les régles de cette expérience sur la plupart des animaux.

b) Pisenti et Volente puis Vassale et Gley utilisèrent l'injection d'extraits, Howitz employa la glande fraîche, Mackenzie la glande cuite, cependant que Davies fut le premier à user d'extraits secs. Il se révéle que greffes et extraits suffisent à prévenir ou à guérir les troubles thyréoprives. Leur suppression entraîne une réapparition des troubles. Si les greffes sont répétées ou les doses d'extraits administrées trop importantes on voit apparaitre un syndrome d'hyperthyroïdie plus ou moins semblable au goitre exophtalmique.

L'importance de la glande étant dès lors connue, ou chercha à mettre en évidence le produit élaboré.

II. — La sécrétion thyroïdienne.

1. Premières étapes.

Baumann (112), le premier, en 1895, découvre que le corps thyroïde est particulièrement riche en iode (environ 100 fois plus que les autres organes). La teneur normale, selon Marine et Lenhart (113), Zunz (114), Leland (115), Gutmann (116), oscille aux environs de 0,2 % du poids de la glande séche.

Malgré des variations ethniques et individuelles importantes, le corps thyroïde sain contient donc environ 10 mgr d'iode. Poursuivant ses travaux, Baumann isole une substance albuminoïde, l'iodothyrine, contenant 9 % d'iode.

Plus tard Ostwald (117-118), avec sa thyroglobuline puis Hut-Chinson croient aussi avoir isolé le produit actif.

Enfin Kendall (119-120), en 1914, isole un acide aminé iodé qui semble présenter une activité physiologique importante: la thyroxine.

2. La thyroxine.

Poudre cristalline, blanche, inodore, insipide, soluble dans l'eau, très riche en iode (65 %), la thyroxine est préparée synthétiquement en 1927 par Harington et Barger (121-122). Enfin, en 1929, Harington et Randal purent aussi extraire un autre acide aminé iodé: la diiodotyrosine. Ce corps, déjà connu comme existant dans le corail et les éponges, a été étudié particulièrement par Abelin.

3. Le mécanisme de la sécrétion: est fort mal connu.

a) L'histophysiologie en est encore au stade des hypothèses.

— Pour Florentin (123-124-125-126), comme pour Takagi ce sont les îlots cellulaires pleins qui forment l'organe sécréteur.

Dans un premier stade, le colloïde apparaîtrait en un point d'un amas cellulaires et repousserait les cellules pour former une vésicule. Dans un second stade il y aurait excrétion, soit par des cellules de couloir ou une fonte holocrine de tout l'épithélium vésiculaire, soit par filtration au travers de l'épithélium. —

— Pour Thomas et Goormathigh (127) il y aurait dans la thyroïde des îlots fonctionnels, tributaires d'une artére.

Dans chaque îlot il y aurait un segment excréteur à épithélium cylindrique, un segment sécréteur, formé de cellules cubiques, et une zone de réserve, formée par les microfollicules.

— Pour Aron, comme pour Breitner, il y aurait deux stades: l'un d'accummulation dans les vésicules, l'autre d'excrétion.

— Pour Bensley, la cellule sécréterait directement dans les tissus superficiels. Pour Cowdry, soutenu par Courrier, il y aurait bipolarité.

Quoi qu'il en soit de ces multiples hypothèses, il semble que le produit de sécrétion, sorti des cellules, emprunte les canaux lymphatiques pour gagner le torrent circulatoire.

Williamson et Pearse (128) auraient même pu mettre ce fait en évidence par une réaction colorée avec le nitroprussiate de soude. Ceci expliquerait l'échec des tentatives de dosage de l'hormone thyroïdienne dans le sang efférent de l'orange.

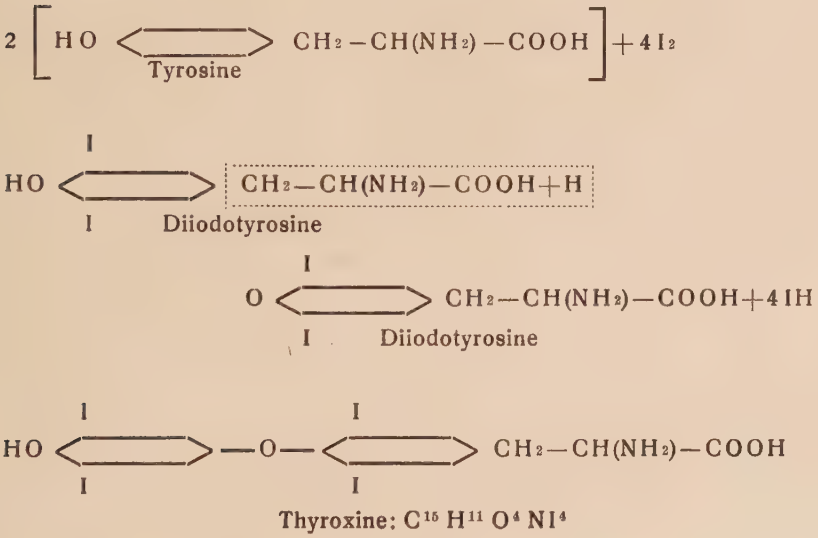
Les mêmes auteurs pensent que la glande aurait deux sécrétions l'une par voie lymphatique, l'autre par voie sanguine.

b) Rôle de l'iode dans la formation de la thyroxine.

La teneur en iode du sang semble constante et varie de 8 à 13 y pour cent (Veil et Sturm). Cet iode est mis en réserve dans la foie, le diencéphale, les muscles, la peau. L'élimination se fait par les urines, la peau, les voies respiratoites (129). La thyroïde, qui montre une affinité particulière pour l'iode, comme l'ont montré Marine et Rogoff (130), puis Hertz, Roberts et Evans en 1938, absorbe une partie de cet iode qui semble être sous forme d'iodure.

Sous l'action d'un enzyme, l'iodure va libérer un iode capable de se combiner avec la tyrosine en diiodotyrosine.

Ultérieurement, deux molécules de diiodotyrosine se combinent pour former la thyroxine (131).



Thyroxine: $C^{15}\ H^{11}\ O^{4}\ NI^{4}$

Le sort de la chaine latérale est mal connu encore comme il ressort des dernières recherches de Harington en 1944 (132, 133).

Thyroxine et diiodotyrosine coexistent dans la thyroïde. Produites en quantité trop abondante pour les besoins de l'organisme, elles sont combinées à un ou plusieurs amino-acides et stockées sous la forme d'une peptide, la thyréoglobuline, qui constitue le colloïde des vésicules.

A partir de cette substance, le produit actif est livré à la circulation générale selon les besoins de l'organisme.

Il y aurait donc quatre stades:

— Combinaison de l'iode à la tyrosine.
— Synthèse de la Thyroxine.
— Synthèse de la thyréoglobuline.
— Excrétion du produit actif.

La forme définitive de sécrétion serait la thyréoglobuline.

Lermann a tenté de doser la thyréoglobuline dans le sang au moyen d'un sérum anti-thyréoglobuline et dosage. Il n'a retrouvé le produit que dans la veine thyroïdienne. Il y aurait donc destruction rapide ou combinaison sous une forme plus complexe. Ce fait est à rapprocher des travaux de Hora et Branovacky, qui, en 1936, avaient déjà remarqué que le sang veineux thyroïdien était physiologiquement plus actif que le sang de la circulation générale.

4. L'activité physiologique de la thyroxine synthétique est égale à celle de la thyroxine naturelle comme l'ont montré en particulier Dale, Abderhalden et Hartmann (135).

Par contre, les extraits thyroïdiens, contrairement à l'avis de Demole, semblent avoir une action légèrement supérieure. Cela semble dû au fait que la thyroxine n'agirait bien qu'en présence de diiodotyrosine et des amino-acides de la thyréoglobuline.

La diiodotyrosine présente une activite nette mais très inférieure à celle de la thyroxine (4% environ). La présence de l'iode est indispensable. Si l'on ôte l'iode, la thyroxine est inactivée.

Par ailleurs, Salter (136) a montré le rôle du noyau di-phényl-éther-alanine.

En résumé, pour de nombreux auteurs, et pour Harington en particulier, la sécrétion thyroïdienne serait une peptide qui devrait ses propriétés physiologiques qualitatives à la thyroxine et quantitatives à la nature des amino-acides combinés.

5. Autres substances thyréoactives.

Divers auteurs ont essayé d'obtenir des produits extra-thyroïdiens physiologiquement actifs.

Ainsi Salter et Lerman (137) ont montré qu'une protéine quelconque (du sérum par exemple), traitée avec de l'iode en milieu alcalin, donne une protéine iodée ayant une action très nette sur le myxoedème. Avec un ingurgitation constante d'iode, la thyroïde ne serait donc pas indispensable.

L'intensité de cette action est du reste très inférieure à celle de la thyroxine. Cela serait dû au fait que les animaux éthyroïdés ne peuvent pas transformer l'iode en thyroxine.

Les premiers stades de l'élaboration du matériel physiologiquement actif seraient extra-thyroïdiens.

La thyroïde ne ferait que transformer par une action enzymatique un corps de faible activité en une thyroxine très active.

Reinecke et Turner (138) ainsi qu' Abelin ont réussi à fabriquer des protéines iodées artificielles plus actives que la thyroxine. —

6. Régulation de la sécrétion.

Rapports de la thyroïde avec les autres glandes.

a) Nous avons déjà dit que la thyroïde est en rapport plus ou moins direct avec toutes les glandes. Les rapports qu'elle contracte avec une de ces glandes, l'antehypophye, sont cependant prépondérants et dominent sa physiologie.

En effet, l'hypophyse sécréte une hormone thyréotrope qui stimule la thyroïde. D'autre part, l'hormone thyroïdienne freine la sécrétion de l'hormone thyréotrope. Ces deux systèmes forment ainsi une balance hormonale que Salter a baptisée „axe pituito-thyroïdien". Ce couple est très étudié à l'heure actuelle.

C'est au cours de cette étude qu'a été mise au point une nouvelle méthode expérimentale d'examen pour remplacer le vieux métabolisme basal de Lavoisier appliqué au goitre par Magnus-Lévy dès 1895.

Barcroff et Warburg ont créé un appareil qui permet la mesure du métabolisme gazeux des tissus isolés. On a trouvé ainsi que la consommation d'oxygène des tissus isolés d'animaux rendus thyréotoxiques est accrue.

On peut extraire de l'hyphophyse une protéine possédant un pouvoir thyréotrope. Son administration par voie parentérale donne un accroissement du métabolisme des tissus et, en général, un accroissement du métabolisme basal et tous les signes d'hyerthyroïdie.

Si l'on continue à injecter cette hormone, la thyroïde s'épuise, perd la capacité de fixer l'iode et s'atrophie.

Il semble que cette thyréostimuline soit aussi capable de déterminer directement certains signes attribués le plus souvent à l'hyperthyroïdie. C'est le cas, en particulier, de l'exophtalmie. Ces hypothèses sont parfaitement étudiées dans l'ouvrage de Means (139). Le même auteur étudie aussi l'action des cyanates (140), cyanides et sulfocyanates (141), qui auraient la propriété de bloquer le rôle inhibiteur de l'hormone thyroïdienne sur l'hypophyse et entraîneraient ainsi une production exagérée de thyréostimuline qui donne des signes d'hyperthyroïdie.

b) Thyroïde et diencéphale.

Les recherches récentes de Berger et Mahaux (142), tendent même à établir l'hypothèse d'une substance thyroxinaffine antehypophysaire qui, combinée avec l'hormone thyroïdienne en „complexe pituito-thyroïdien" agirait directement sur les centres diencéphaliques qui détermineraient les effets habituellement attribués à la thyroïde sur les métabolismes.

Ces recherches sont basées sur le fait, constaté par Schittenhelm et Eisler, Sturm et Schneeberg (143), Pighini, que les centres diencéphaliques sont particulièrement riches en iode. De plus, si la thyroxinisation entraîne un enrichissement du diencéphale en iode (jusqu'à 30 fois le chiffre normal), l'hypophysectomie empêche cet enrichissement. Le corps iodé, identifié par Mahaux à la thyroxine, viendrait se fixer sur un substrat hypophysaire qui serait la thyréostimuline et formerait les granulations éosinophiles qui émigreraient par neurocrinie vers les centres diencéphaliques. En accord avec ce fait, Noether a montré que le colloïde hypophysaire est 17 fois plus riche en iode que l'ensemble de la glande.

Divers faits viennent appuyer cette théorie.

1. La thyréostimuline est neutralisée par la thyroxine.

2. La thyroïdectomie augmente le pouvoir thyréostimulant de thyroïdectomisé.

3. L'effet calorigène de la thyroxine est augmenté chez l'animal thyroïdectomisé.

4. L'injection de thyréostimuline réalise rapidement une augmentation du métabolisme basal alors que la thyroxine-qui d'après la théorie, doit être activée par la substrat hypophysaire — agit plus lentement.

Tous ces différents points, qui sont actuellement à l'étude nous montrent l'ampleur du problème. Le Basedow est autre chose qu'une hyperthyroïdisation. Le rôle de l'hypophyse et du diencéphale dans les affections dites thyroïdiennes, est certainement capital, quoique mal connu.

c) Enfin la thyroïde présente des relations avec de nombreuses autres glandes. Nous ne pouvons entrer ici dans le détail.

Il nous faudrait passer en revue toute la physiologie. Nous nous contenterons de signaler les rapports importants avec:

1. les glandes sexuelles
2. le thymus
3. le médullo-surrénale
4. la coritoco-surrénale
5. le foie
6. le pancréas

Tous ces rapports sont directs ou s'exercent par l'intermédiaire de l'hypophyse. Ils sont encore mal connus pour la plupart.

IIIème PARTIE

LE GOITRE ENDEMIQUE

CHAPITRE I

GENERALITES

I. — CLASSIFICATION DES GOITRES

Pour bien situer le goitre endémique parmi les affections thyroïdiennes, nous voulons d'emblée donner une classification des goitres qui nous a paru présenter simplement et clairement les faits. Elle est tirée d'une revue anglaise „Iodine Facts" (131) à laquelle nous avons par ailleurs beaucoup emprunté.

Comme la plupart des classifications modernes, elle est basée sur la physiopathologie. Elle diffère peu, au fond, de celles proposées par Dautrebande (144) et Danielopolu (145) dans les remarquables ouvrages qu'ils ont publié sur le goitre.

Comme toutes les classifications, elle ne représente qu'un cadre. Des formes de passage, des forme frustes, viennent en pratique s'intriquer et gêner toute systématisation.

Comme il est usuel et logique de le faire, nous avons inclus dans notre classification le myxoedème, bien que cette affection ne comporte pas hypertrophie mais atrophie de la glande thyroide.

En résumé nous pouvons donc dire qu'il existe pour nous trois grands groupes d'affections thyroïdiennes ou de thyroïdies, selon le terme de Danielopolu.

1. Les thyroïdies accompagnées d'une diminution de la fonction thyroïdienne

— myxoedème de l'adulte,
— crétinisme sporadique et crétinisme endémique chez l'enfant

2. Les thyroïdies accompagnées par une augmentation de la fonction thyroïdienne, par ailleurs plus ou moins viciée:

— hyperthyréose primaire,
— hyperthyréose secondaire.

3. Le grand groupe central des thyroïdies qui ne s'accompagnent pas de signes cliniques importants d'hyper ou d'hypothyroïdie:

Le Goitre Simple

Enfin, à côté de ces 3 grandes classes, se trouve le groupe des affections para-goitreuses:

— surdi-mutité thyroïdienne,
— balbutie thyroïdienne,
— débilité mentale thyroïdienne,
— nanisme thyroïdien,

qu'il nous semble indispensable de rattacher aux thyroïdies endémiques.

Hypo ou Athyroïdie	Euthyroïdie	Hyper ou Disthyroïdie
I. Crétinisme endémique — congénital — toujours associé à un goitre — hérédité goitreuse — signes cutanés absents ou rares — déficiences physiques et mentales — souvent associé à la surd-mutité — enfants atteints arrivent à l'âge adulte — traitement hormonal souvent décevant — diffère donc étiologiquement, pathologiquement, thérapeutiquement du myxoedème II. Myxoedème 1. Infantil ou crétinisme sporadique — Congénital le plus souvent — atrophie de la thyroïde — pas d'hérédité goitreuse — Signes cutanés importants — Signes mentaux vont de la faiblesse d'esprit à l'imbécilité complète — Signes cardiaques — Ces enfants atteignent rarement l'âge adulte — Bons résultats du traitement hormonal 2. Adulte — Acquis — Signes moins marqués — Répond au traitement hormonal III. Affections para-goitreuses — Surdi-mutité — Balbutie — Débilité mentale — Nanisme	Goitre simple I. Physiologique II. Pathologique 1. sporadique rare 2. Endémique	Thyrotoxicoses I. Primaire — goitre exophtalmique — maladie de Graves-Basedow — thyroïde primitivement normale — début bruyant — évolution rapide — exophtalmie important le plus souvent — phénomènes nerveux marqués — métablisme basal très élevé — symptômes cardiaques peu marqués — goitre diffus, ferme et petit — répond bien au traitement iodé II. Secondaire — goitre Basedowifié — adénome toxique etc. thyroïde goitreuse — début lent — évolution lente — exophtalmie rare et peu marquée — phénomènes nerveux rares et peu importants — métabolisme basal moyennement élevé — signes cardiaques prééminents et précoces — goitre nodulaire et important — réaction à la médication iodée moindre

II. — DEFINITION

Comme on le voit dans la classification précédente, le terme goitre, ou thyroïdie, comprend pour nous: „Toutes les affections chroniques de la glande thyroïde, localisées ou diffuses, qui sont habituellement associées à une augmentation de volume de la glande, exception faite des lésions inflammatoires et néoplasiques." —

Avec Joll (146), sous la dénomination goitre simple, nous étudierons „tout accroissement de volume de la thyroïde qui n'est ni d'origine inflammatoire, ni malin, ni associé à des signes cliniques évidents d'hyper ou d'hypothyroïdie". Cette variété de goitre, de loin la plus fréquente, apparaît parfois sporadiquement. Le plus souvent elle revêt l'aspect d'une véritable endémie atteignant des régions ou des pays entiers. C'est cette dernière forme à laquelle nous allons nous attacher.

III. — REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Aucun pays du monde n'échappe aux ravages de cette affection. Nous ne pouvons énumérer ici les régions goitrigènes de chaque pays. Il nous a paru plus simple et plus utile de reproduire une carte empruntée à „Iodine Facts" indiquant, en gros, les zones atteintes par l'endémie.

— Toutes les taches noires représentent des régions goitrigènes. Par contre, bien des zones laissées claires, donc exemptes de goitre, ne le sont que par le manque d'observations médicales précises. Si la plupart des foyers sont situés loin des côtes, on peut pourtant noter, fait intéressant, des contrées où le goitre se développe au bord même de la mer. Tels sont les côtes sud de l'Angleterre, les côtes de Norvège, les côtes algériennes, la baie du St. Laurent, le foyer du Monte-Cellio dans le centre de Rome, le foyer de Toulon, le lac Tchad, la baie de Manille.

— En France, Mayet a dressé, en 1900, une carte qui reste classique malgré de légères variations. Les régions goitrigènes, bien connues, forment trois grandes zones.

— L'une au Sud, étroite, s'étend le long des Pyrénées et rejoint le foyer ibérique.

— Une zone centrale occupe le Massif Central et ses contreforts. L'endémie y est du reste peu dense.

— Enfin une troisième portion, partie des Ardennes, passe par les Vosges le Jura, borde les vallées de la Saône et du Rhône pour s'étendre à travers toutes les Alpes jusqu'à la Méditerranée.

Il faut mettre à part les foyers isolés bien délimités de l'Aisne et de l'Orne.

Depuis 1900, l'endémie tend dans ces diverses zones à devenir moins sévère. Par contre il semble qu'elle ait tendance à s'étendre

■ Régions goitrigènes
□ Zones non atteintes par l'endémie
? Zones pour lesquelles les renseignements manquent

L' ENDÉMIE GOITREUSE DANS LE MONDE

(Iodine Facts)

en gagnant en tache d'huile sur les régions limitrophes jusqu'alors indemnes.

Au total, 37 départements seraient atteints.

— En Allemagne, 4 zones d'endémie.

La première, du Luxembourg, s'étend jusqu'à la Thuringe et la Franconie à travers la Prusse Rhénane et la Hesse.

La seconde, de l'Alsace, englobe le Bade, le Wurttemberg, le sud de la Bavière, avant d'aller rejoindre l'Arlberg en Autriche et la Forêt de Bohème, en suivant le Danube jusqu'à Regensbourg.

La troisième comprend l'Erzgebirge aux frontières de la Tchéco-Slovaquie. Enfin la dernière comprend le Brandenbourg, la Silésie et les Sudètes.

Nous voyons que la zone française d'occupation se confond avec les deux premières régions. A part la vallée du Rhin elle-même, certaines régions du Palatinat et la partie septentrionale du district Sud, presque toute la zone française est en effet atteinte par l'endémie. Une mention toute particulière pour la sévérité et la densité de l'endémie nous a semblé devoir être réservée à la région qui borde le lac de Constance au nord c'est à dire les districts de Uberlingen et surtout Friedrichshafen-Tettnang, Lindau et Wangen.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Bien que cette idée ait été parfois combattue nous devons admettre, avec Marine (147), que les modifications qui se produisent dans la thyroïde goitreuse sont les mêmes dans tous les pays ou l'endémie sévit. Les différences parfois constatées sont une simple question de degré.

Il semble que le premier trouble qui se manifeste dans la glande, ce qui se produit pour Marine au moment où le pourcentage d'iode contenu dans la substance thyroïdienne désséchée tombe au dessous de 0,1 %, consiste en une hyperémie: les vaisseaux deviennent tortueux et engorgés. En même temps le colloïde se raréfie.

Les premières manifestations cellulaires portent sur les cellules épithéliales des vésicules. Ces cellules, du type cuboïdal normal, tendent à devenir columnaires.

Bientôt, à mesure que le colloïde tend à disparaître, les premiers signes d'hyperplasie se manifestent.

Les cellules se multiplient, envahissent les cavités vésiculaires qui tendent à disparaître.

Si l'hyperplasie est suffisante, elle se traduit macroscopiquement par l'apparition d'une hypertrophie thyroïdienne généralisée: d'un goitre parenchymateux diffus.

Toutes ces modifications successives expliquent toutes les formes différentes que le microscope peut révéler, d'autant qu'il semble bien que cette évolution soit entrecoupée de rémissions. Ces rémissions se traduisent par une tendance à reprendre la structure de repos. Le colloïde réapparaît, l'hyperhémie diminue.

L'hyperplasie ne pouvant régresser, on assiste alors à la formation d'un goitre colloïde.

Après chaque rémission, si la cause déterminante agit à nouveau, il peut y avoir reprise du processus.

Poussées à l'extrême ces modifications peuvent amener à un épuisement de la glande avec atrophie et aboutissent alors au myxoedème, cas du reste assez rare: les vésicules sont oblitérées par des cellules morte, le colloïde est très réduit.

La succession de ces différents stades est représentée par le chéma suivant (Marine):

Glande normale—hypertrophie—hyperplasie — Epuisement, Atrophie
Retour au stade de repos, Goitre colloïde

Glande normale—hypertrophie—hyperplasie — Epuisement, Atrophie
Retour au stade de repos, Goitre colloïde

Glande normale—hypertrophie—hyperplasie → Epuisement, Atrophie → Retour au stade de repos, Goitre colloïde

Glande normale—hypertrophie—hyperplasie → Epuisement, Atrophie → Retour au stade de repos, Goitre colloïde .. etc. ..

Ces cycles peuvent être plus ou moins nombreux, selon l'action plus ou moins intermittente du facteur déterminant.

On comprend donc la possibilité d'une grande diversité d'images, d'autant que l'intensité du processus goitrigène entre en jeu. Selon ces vues, le goitre colloïde représenterait le stade de repos le plus proche de l'état normal pour une thyroïde qui a subi l'action d'un facteur goitrigène: „Colloid goiter is the nearest condition to normal, physiologically, chemically and anatomically, that a thyroid which has once been hyperplastic can again assume" (Marine). Dans ce goitre, en effet, la vascularisation est normale, les cellules reprennent l'aspect cuboïdal et même tendent à s'étaler. Les follicules, très variables (de 0,1 mm à 1 cm), sont remplis d'un colloïde dense et visqueux. La teneur en iode est normale parfois même accrue. Un autre type de goitre est le goitre nodulaire.

Contrairement à l'opinion de Woelfler et Billroth, il semble bien, que, sauf peut être de rares exceptions, ce goitre n'ait rien à voir avec l'existence de débris embryonnaires. Ces goitres évoluent sur les goitres primitivement diffus.

Si à une atteinte première la thyroïde réagit par une hyperplasie générale, lors des atteintes secondaires, le processus hyperplasique se développe, principalement, dans certaines zones nodulaires du goitre colloïde.

Cette théorie serait appuyée par le fait que le goitre nodulaire est plus fréquent chez l'adulte après 30 ans.

Il résulterait ainsi des nombreux cycles successifs parcourus par la thyroïde du porteur. L'étude de cette forme de goitre, a été très compliquée du fait qu'elle n'existe pas chez l'animal, sauf peut-être chez le rat blanc (Wegelin).

En somme, nous voyons qu'il existe quatre grandes formes de goitres au point de vue histologique:

I. — Le goitre diffus qui peut être
   a) Parenchymateux
   b) Colloïde

II. — Le goitre nodulaire
   a) Parenchymateux
   b) Colloïde

1. Le goitre diffus parenchymateux.

C'est la forme la plus fréquente chez les enfants des zones de haute endémicité. On le trouve rarement après la puberté.

Ce goitre est diffus, symétrique, de petite taille.

Histologiquement on trouve une hyperplasie intense. Les travées épithéliales sont massives, anastomosées. Les cellules sont petites, à protoplasme peu abondant. Les vésicules sont nombreuses, mais le plus souvent sans colloïde. La vascularisation est riche.

Le contenu iodé est réduit en pourcentage et en totalité.

2. Le goitre diffus colloïde.

Fréquent dans les zones de petite endémicité, il se développe aux environs de la puberté. On ne le trouve pas dans sa forme pure après trente ans. C'est un goitre diffus, symétrique, mou, souvent de grande taille.

Histologiquement, il montre une abondance de vastes vésicules bourrées de colloïde. Les éléments épithéliaux, plus ou moins aplatis peuvent être détruits et on assiste alors, à la formation de véritables kystes. Le pourcentage de l'iode est inférieur à la normale, mais, vu la taille de ces goitres, leur teneur en iode est souvent moyenne ou augmentée au total.

Le goitre nodulaire, forme la plus fréquente au dela de 30 ans, résulte d'une longue action du facteur goitrigène.

Ce goitre est dissymétrique, de taille variable. Les noyaux sont multiples ou uniques. Ils refoulent à la périphérie, le tissu thyroïdien qui peut former un véritable plan de clivage autour d'eux les rendant énucléables.

Ils revêtent deux grands aspects.

3. Le goitre nodulaire parenchymateux (adénome trabéculaire de Roussy).

De consistance ferme, montre des masses plus ou moins arrondies. Histologiquement, on trouve une abondance de travées épithéliales massives, de tissu conjonctif.

Les cellules sont petites, de taille uniforme, le colloide rare ou absent. La vascularisation, assez riche, explique la fréquence des foyers hémorragiques. L'aspect rappelle celui de la thyroïde foétale et Woelfler avait baptisé cette forme — adénome foetal.

4. Le goitre nodulaire colloide (adénome acineux de Roussy).

De consistance rénitente montre de nombreuses vésicules distendues avec atrophie des débris épithéliaux.

A côté de ces formes typiques, nous trouvons de nombreuses formes mixtes. En outre de nombreux phénomènes dégénératifs viennent souvent encore ajouter des difficultes d'interprétation aux aspects déjà si complexes des différentes formes de thyroïdie.

Telles sont les transformations calcaires, hyalines, graisseuses, amyloïdes. Parfois les vaisseaux intra ou extra thyroïdiens, anormalement développés, peuvent donner un véritable aspect d'angiome caverneux: c'est le goitre vasculaire de von Eiselsberg.

Nous ne parlerons pas d'affections très difficiles à différencier cliniquement des goitres mais histologiquement fort différentes, puisque résultant d'inclusions embryonnaires: tumeur mixte du corps thyroïde, tumeur parathyroïdienne (intra ou extrathyroïdienne), strumes postbranchiales.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Si nombreux tests biologiques peuvent ultérieurement nous permettre un examen précis de l'état fonctionnel de la thyroïde, l'examen clinique reste, comme toujours, à la base du diagnostic. Déceler des goitres à grosses déformations dans une région connue comme endémique ne nécessite vraiment pas un examen approfondi. Une simple rencontre de rue suffit à poser à coup sûr le diagnostic de goitre.

Plus difficile et plus intéressant est l'examen des goitres au début. La plupart des enquêtes antérieures ont porté sur des gens habitant depuis leur naissance des zones goitrigènes. Notre expérimentation personnelle, portant sur des individus arrivés plus ou moins récemment de zones non goitrigènes nous a obligé à envisager les choses sous un angle différent.

En effet, les DP.s sont en Allemagne depuis 4 ou 5 ans en général; les petits Français sont arrivés il y a deux ans au plus, parfois il y a seulement quelques mois. Dans ce court délai il n'a pas pu se développer les énormes déformations que nous voyons journellement chez les indigènes. A ce stade, seule une déformation plus ou moins légère, vient révéler le trouble thyroïdien, qui donnera plus tard un gros goitre.

I. — Recherche d'un critère d'examen.

Nous avons donc été obligé de chercher à affiner les méthodes et les critères existants pour pouvoir donner une vue claire de l'ensemble de l'endémie au début. —

1. Déterminer la limite de la pathologie a été d'abord l'objet de nos recherches. D'entrée nous avons été choqué par le fait que la plupart des statisticiens lorsqu'ils apprécient le volume d'une thyroïde, abandonnent un pourcentage important de petites déformations comme étant à la limite de la taille physiologique.

Abandonne-t-on en clinique les cancers au début comme trop petits? Ce point de vue, admissible pour des auteurs examinant des cas anciens de taille variable, mais souvent élevée, risquait de nous faire éliminer la plupart des cas que nous avions à constater. Pour déterminer la limite physiologique inférieure de la thyroïde il nous a semblé plus juste — une fois admis le principe que la taille de la glande normale est la même chez les individus de toutes les régions — de la chercher dans une région non goitrigène.

En effet la plupart des auteurs ont examiné des thyroïdes dans les régions goitrigènes. Bien peu sont allés jusqu'à pratiquer systématiquement le même examen dans des régions indemnes de l'endémie. Nous nous sommes donc rendu à Montpon sur l'Isle, petite ville de Dordogne qui doit à sa proximité du Bordelais d'être libre de l'endémie.

— bien que le département soit porté sur les cartes comme terre goitrigène.

Grâce à l'obligeance du personnel enseignant et du Maire que nous tenons à remercier ici il nous fut possible d'examiner un certain nombre d'enfants âgés de 4 à 15 ans. Après avoir éliminé de notre statistique les enfants étrangers au pays voici ce que nous avons constaté:

ENFANTS DU SEXE MASCULIN

MONTPON S/ISLE

Age des enfants examinés	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hypertrophie	Hypertrophie				% des cas anormaux
			+	++	+++	++++	
6	11	11					0
7	25	23	1	1			8
8	17	17					0
9	28	25	2	1			10,7
10	17	14	2	1			17,6
11	17	13	4				23,5
12	26	18	7	1			30,7
13	17	13	4				23,5
14	17	6	1				5,8
15	1	1					0
Total	166	141	21	4			13,2
%		84,9	18,6	2,4			

Tableau I

ENFANTS DU SEXE FEMININ

MONTPONT S/ILSE

Age des enfants examinés	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hyper-trophie	Hypertrophie				% des cas anormaux
			+	++	+++	++++	
4	16	16					0
5	37	32	5				13,5
6	11	9	2				18,1
7	16	14	2				12,5
8	18	16	1		1		5,5
9	18	15	1	2			16,6
10	20	16	2	1	1		20
11	23	19	3	1			17,3
12	11	9	2				18,1
13	23	16	4	2		1	17,4
14	8	7	1				12,5
15	1	1					0
Total	202	170	23	6	2	1	15,8
%		84,1	11,3	2,9	1	0,5	

Tableau II

ENFANTS DE MONTPON S/ILSE

	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hyper-trophie	Hypertrophie				% des cas anormaux
			+	++	+++	++++	
garcons	166	141	21	4			13,2
filles	202	170	23	6	2	1	15,8
Total	368	311	44	10	2	1	15,4
%		84,5	11,9	2,7	0,5	0,2	

Tableau III

Nous voyons donc que:

a) le pourcentage de thyroïdes impalpables est de 84 à 85%.

b) les pourcentages sont sensiblement les mêmes chez les garcons et chez les filles, ce qui tend à prouver que le pays est libre de toute atteinte goitrigène. En effet, on sait que dans les pays à endémie légère les femmes sont beaucoup plus atteintes que les hommes.

c) Le pourcentage de 16% de très légères hypertrophies s'explique par le fait que ces enfants sont en période de croissance et qu'une infection banale a pu déclancher une „demande de sécrétion" supérieure à la normale. On connait en effet le rôle important de l'hormone thyroïdienne et de l'iode dans les troubles infectieux. —

Notre point de vue semblait donc se vérifier: Toute thyroïde palpable est pathologique.

2. Echelle de grandeur des thyroïdies.

Notre limite inférieure étant bien délimitée, il nous fallait choisir les limites des diverses catégories. En effet, il semblait utile de départager le „goitre-légère hypertrophie" du „goitre noisette" ou du „goitre mandarine".

La première idée qui nous vint fut de distinguer les différentes classes par des croix. Sans avoir encore lu l'ouvrage de Danielopolu nous avions décidé, parceque cela nous semblait plus simple et plus conforme à nos constatations, de distinguer quatre stades:

\+ : très légère hypertrophie,
++ : hypertrophie nette,
+++ : hypertrophie moyenne avec tendance à devenir ferme,
++++ : hypertrophies diffuses importantes au dessus de la taille d'un oeuf de pigeon et goitres nodulaires. —

Les différentes méthodes se compliquant de multiples sous-divisions ne nous ont paru présenter aucun avantage.

Le critère permettant de classer chaque cas dans une catégorie bien définie étant absolument subjectif, il nous a paru que multiplier les degrés ne pouvait que compliquer le problème en augmentant les chances de différence d'interprétation.

Dès lors que nous avions fixé ces critères les recherches devenaient faciles . . . . pour nous.

3. Importance de l'élément subjectif dans l'appréciation des thyroïdes par le médecin.

Beaucoup plus compliquée se révéla notre tâche quand nous voulûmes collecter les résultats fournis par les médecins UNRRA de toute la Zone Française. Chacun avait apprécié le goitre à sa façon.

Beaucoup mêmes, erreur grossière, ont fourni un pourcentage de goitre d'après l'effectif total et non d'après l'effectif examiné!

En gros, la majorité de nos confères, suivant l'habitude, ne considéra la thyroïde comme pathologique qu'au delà d'un certain degré.

Nous n'avons pu confronter notre critère à tous les leurs. Seuls quelques sondages qu'il est inutile de relater ici nous ont permis de constater que la plupart ont compté comme goitre seulement ce que

nous avons classé dans les catégories $^{+++}$ ou même $^{++++}$. Cela explique les faibles pourcentages fournis par la majorité. Lorsqu'on, compare ces pourcentages à ceux que nous avons obtenus pour les catégories $^{++}$ et $^{++++}$ on se rend compte de l'identité des résultats (voir tableaux VI et X).

4. Nécessité de confronter les méthodes des divers participants avant toute enquête. —

Ceci nous explique encore les dangers d'une enquête systématique entreprise par divers auteurs sans critère bien défini à la base. Seule une confrontation précise des méthodes avant toute recherche, ce que nous n'avons pu réaliser, aurait permis des résultats identiques et pouvant être superposés.

5. Différentes méthodes.

De nombreux critères ou échelles de grandeur ont été proposés par divers auteurs. L'étude de l'échelle de Silberschmidt (149) ou des mensurations de de Quervain, de la méthode de Danielopolu ou de celle du professeur Ryle (150), nous a permis de penser que plus qu'une méthode compliquée, il est nécessaire d'avoir surtout un critère simple, permettant un examen et une classification rapides et faciles. C'est pourquoi nous nous sommes tenus à notre première classification qui nous a paru présenter ces qualités élémentaires.

II. — Examen clinique

A. Signes physiques

1. Inspection.

La glande thyroïde normale n'est pas visible. L'examen, à la lumière, le cou en extension, pourra déjà, si la déformation est suffisante, attirer notre attention.

Nous avons ainsi une idée des diverses saillies anormales.

On peut parfois noter la dilatation des veines superficielles, des battements artériels. Cependant cet examen est tout a fait insuffisant dans les formes légères, les formes de début qui nous intéressent particulièrement.

2. La palpation constitue le meilleur procédé d'exploration. — La thyroïde normale, nous l'avons vu est pratiquement impalpable. Le simple fait de pouvoir percevoir la glande indique donc, à notre avis, une atteinte pathologique. Diverses méthodes ont été préconisées. La plupart des auteurs conseillent de se placer derrière le sujet. La pulpe de l'index et du majeur des deux mains palpe alors la région thyroïdienne après que le sujet ait fléchi la tête.

Pour notre part, notre expérience nous a permis de juger préférables deux méthodes, selon l'âge du sujet.

Pour les enfants ou les adultes: Après nous être placés face au malade, ce qui permet l'inspection, nous faisons fléchir la tête. A ce moment la pulpe des deux pouces est appliquée sur la face antérieure de la trachée. Une déglutition du malade permet de localiser l'isthme, s'il est palpable. Puis le pouce droit part à la recherche du lobe thy-

roïdien gauche en écartant le sterno-cleïdo-mastoïdien. Le pouce gauche fait de même pour le lobe droit.

Si l'hypertrophie est importante, la pulpe des autres doigts va indiquer la consistance, les modifications de forme, cherchera des nodules.

Pour le nourrisson il nous a paru plus facile de se placer derrière l'enfant, celui-ci étant tenu par un aide, ou assis sur les genoux de l'examinateur. Tandis qu'une main relève le menton, l'index de l'autre recherche la glande. Cette palpation est rendue difficile par la brièveté du cou, la tendance à la fléxion, les contractions dues aux cris, les plis adipeux. —

Après avoir délimité la glande, il sera toujours utile de rechercher ses connections, sa mobilité verticale, qui est grande, latérale plus restreinte, sa mobilité à la déglutition, signe pathognomonique de la localisation thyroïdienne.

3. La percussion: est sans intérêt, sauf dans les gros goitres plongeants.

4. La mensuration: a fait l'objet de multiples recherches. Elle n'est valable que pour les grosses déformations.

De Quervain combine:

a) la mensuration du tour du cou prise au niveau où la glande est la plus proéminente.

b) la prise du diamètre antéro-postérieur du cou.

c) la prise de la largeur de la glande en arrière des sterno-cleïdo-mastoïdiens.

d) la détermination de la hauteur des lobes.

5. La radiographie n'est valable qu'avec un gros goitre densifié. La radioscopie latérale permet d'apercevoir une ombre si la tumeur est importante. Elle permet de juger des déviations d'organes.

6. La laryngoscopie peut révéler l'existence de paralysies des cordes vocales par compression recurrentielle.

B. Les signes fonctionnels sont absents, sauf dans les gros goitres. Leur apparition devra toujours faire craindre une complication.

III. — Méthodes de laboraroire.

Une fois posé le diagnostic de goitre, le laboratoire va nous aider à ausculter „le fonctionnement de la thyroïde".

Si la clinique a pu déjà attirer notre attention vers les petits signes d'insuffisance ou au contraire d'hyperthyroïdie, le laboratoire nous donnera sa confirmation. Il serait intéressant de pouvoir avoir recours systématiquement au laboratoire dans les vastes enquêtes.

Malheureusement, les moyens à employer sont trop importants. Pour notre part, nous n'avons pu y avoir recours.

La plupart des auteurs conviennent qu'un examen poussé met presque toujours en évidence, dans le goitre „dit simple", de petites altérations du fonctionnement et révéle toujours quelques signes d'hy-

pothyroïdie. Ce point de vue semble du reste tout à fait logique, quand on étudie l'étio-patho-génie des thyroïdies.

Ceci dit, nous allons rapidement citer les divers tests qui peuvent permettre d'étudier les cas individuels douteux où l'on redoute une évolution grave soit vers l'hypothyroïdie, soit vers l'hyperthyroïdie.

A. Les tests biologiques.

1. Test de Parisot, Richard et Simonin.

Une injection massive d'extrait thyroïdien déclanche des réactions vagales (Asher, Oswald).

Une injection d'un gr. d'extrait frais désalbuminé donne un ralentissement du pouls, une chute de la tension artérielle, une exagération du réflexe oculo-cardiaque chez les hyperthyroïdiens et l'inverse chez les hypothyroïdiens.

2. Opotest d'Harower.

On cherche par administration progressive d'extrait thyroïdien à faire apparaître les signes d'intolérance.
Si le sujet est hyperthyroïdien, la réaction est précoce et importante.

3. Test d'Aron.

On dose la thyréostimuline dans les urines. L'interprétation de ce signe est encore fort discutée.

4. Test de la tolérance à l'iode de Elmer et Watson.

La thyroïde hyperactive a le pouvoir de fixer plus rapidement l'iode du sang que la thyroïde hypoactive.

5. Les variations de la teneur en iode du sang sont très étudiées. L'iodémie normale étant aux environs de 10 y pour cent s'abaisserait à 3 ou 4 y pour cent dans les hyperthyroïdies et atteindrait 20 à 25 y pour cent dans les hyperthyroïdies. (Microdosage de Philipp et Davis.)

On a essayé aussi de différencier dans les dosages l'iode minéral, l'iode organique, l'iode thyroxinien.

L'iode thyroxinien atteindrait 8 à 15 y pour cent dans le sang des hyperthyroïdiens au lieu de 2 à 4 y pour cent dans le sang normal.

B. Divers autres tests ont été aussi proposés:

— Séro-réaction d'Abderhalden.
— Signe de Neuschloss
— L'épreuve à l'adrénaline de Goetsch
— Le signe de l'hypophyse de Claude, Baudouin et Porak
— Le test à la quinine de Bram
— L'entérofermétrie (Sainton et Durupt)
— Le test électrique de l'angle d'impédance.

C. Tests basés sur les échanges nutritifs.

1. Il est inutile d'expliquer ici le plus connu, l'examen du métamolisme basal. Rappelons que le métabolisme normal, moins élevé chez la femme, s'abaisse aussi régulièrement avec l'âge, de 46 chez l'enfant à 36 chez le vieillard.

Les variations légères, surtout vers l'augmentation, demandent à être appréciées en fonction de l'exactitude des conditions expérimentales.

2. Métabolisme hydrocarboné.

a) Epreuve de l'intolérance aux hydrates de carbone de Lewis et Benedict.

b) Epreuve de l'hyperglycémie provoquée de M. Labbé, H. Labbé et Nepveux. L'aire du triangle déterminé par la courbe obtenue en portant en abscisse les heures et en ordonnées le taux de glycémie peut atteindre deux chez l'hyperthyroïdien contre 0,25 chez un sujet sain.

c) Métabolisme des matières azotées. Rudinger mesure l'élimination urinaire chez un sujet à la diète azotée. Slosse et de Mayer dosent les corps azotés du sérum.

d) Test du cholestérol.

Le taux du cholestérol s'élève dans l'hypothyroïdie et s'abaisse dans l'hyperthyroïdie.

e) Test du glutathion oxydé dans le sang.

Le gluathion oxydé, pour Rivoire et Bermond, disparaîtrait du sang des hyperthyroïdiens.

CHAPITRE IV

COMPLICATIONS

Nous nous proposons d'envisager ce chapitre sous un angle nouveau. A côté des complications proprement dites des goitres, aussi rares que classiques, nous envisagerons le goitre dans son rapport avec diverses affections.

La thyroïdie ne forme plus dès lors l'affection en elle même, mais un symptôme en relation, avec un trouble général de l'organisme.

I. — COMPLICATIONS CLASSIQUES

Ces complications, qu'on ne voit apparaître pour la plupart que dans les gros goitres, tendent à devenir de plus en plus rares à mesure que prophylaxie d'une part et thérapeutique d'autre part tendent à réduire le nombre des cas à grosses déformations.

Dans les formes de début qui nous intéressent particulièrement nous n'en avons constaté aucun cas.

1. Les complications mécaniques:

Dues à des phénomènes de compression ou parfois même d'englobement. Elles disparaissent après ablation. Elles peuvent atteindre différents organes:

a) les voies aériennes.

Le larynx et les bronches sont rarement atteints.

Le plus souvent, la trachée est touchée. On peut noter une déviation par refoulement ou un rétrécissement.

Plus graves sont les altérations pariétales assez discutées du reste, décrites sous le nom de ramollissement de Rose: après ablation du goitre il y aurait affaissement et asphyxie. —

Si les lésions sont assez marquées, on peut voir apparaître des troubles fonctionnels: altération de la voix et surtout dyspnée avec cornage. Ultérieurement emphysème et bronchite peuvent se manifester avec retentissement cardiaque secondaire.

b) l'oesophage.

Le conduit digestif serait facilement comprimé dans les gros goitres, surtout s'ils siègent à gauche.

La dysphagie est surtout marquée dans les goitres endothoraciques.

c) les nerfs du cou.

Le spinal, l'hypoglosse, le phrénique, le plexus cervical sont rarement atteints, ainsi que le sympathique (syndrome de Cl. Bernard Horner).

Le pneumogastrique et le laryngé supérieur peuvent être touchés. Le plus classique des troubles porte sur le récurrent, qui peut être comprimé ou englobé. Au début, la laryngoscopie peut montrer de la paresse ou une paralysie d'une corde, la voix est rauque, bitonale. Si l'atteinte est bilatérale il y a aphonie. Parfois il y a paralysie des dilatateurs de la glotte; les cordes sont en adduction. Il peut y avoir mort subite du malade.

d) les vaisseaux du cou.

La carotide interne peut être refoulée, la jugulaire interne est plus souvent comprimée. Les veines jugulaires externes et antérieures sont trés fréquemment dilatées, même dans les formes légères.

e) Les muscles sous-hyoïdiens seraient hypertrophiés au début, leurs contractions pourraient augmenter la dyspnée. Ultérieurement ils s'atrophieraient.

2. Complications traumatiques.

a) La rupture traumatique qui donne un volumineux hématome avec dyspnée et ultérieurement fièvre élevée est fort rare.

b) L'hémorragie interstitielle due à un effort, une ponction, une congestion passagère comme celle d'un accouchement, de la menstruation, procède souvent par poussées successives avec accroissement de la dyspnée.

Ultérieurement il peut y avoir transformation fibreuse.

3. Complications infectieuses.

C'est la strumite.

Rarement en raison d'une cause locale, le plus souvent au cours d'une infection générale: typhoïde, grippe, pneumonie, rhumatisme articulaire aigu, fièvre éruptive, on voit apparaître de la fièvre, des frissons. Au niveau du goitre on note une tension douloureuse, un gonflement.

La douleur, la dysphagie, la dyspnée sont marquées. Si l'on n'intervient pas, la résolution est rare. Il y a suppuration avec fistulisation soit à la peau, soit dans les organes internes (pharynx, oesophage) soit même avec fusées médiastinales.

Ultérieurement on peut voir apparaître des troubles hypothyroïdiens plus ou moins intenses, la glande ayant été plus ou moins détruite.

4. Le cancer thyroïdien: représente une des plus graves complications du goitre simple bien qu'on ne le trouve guère dans plus de 2 a 5% des cas de goitres.

Pratiquement, le cancer thyroïdien ne se développe que sur un goitre qui a pu être plus ou moins longtemps bien toléré.

Le cancer apparaît donc surtout dans les régions goitrigènes.

Il s'observe après 40 ans, sauf le sarcome, rare, qui peut atteindre les jeunes. Comme dans toute néoplasie, le diagnostic de début est particulièrement important. Tout signe bizarre, comme le durcissement du goitre, l'exagération des signes fonctionnels, l'apparition de la douleur doit retenir l'attention.

Son évolution est très variable: parfois très lente, parfois rapide.

Ultérieurement l'apparition d'adénopathies et de métastases vient confirmer, trop tard, le diagnostic. Au stade intra-capsulaire, la chirurgie et la radiothérapie peuvent donner des résultats acceptables.

5. Complications portant sur un trouble du fonctionnement thyroïdien.

a) Si la plupart des goitres dits bénins révèlent le plus souvent à un examen endocrinologique approfondi quelques petits signes d'hypofonctionnement-comme Pende l'a démontré et comme De Jong et de Quervain l'ont admis — le tableau de l'hypothyroïdie peut acquérir dans certains cas une importance plus grande.

Après une infection locale ou générale on peut même voir apparaître- la glande ayant été détruite- le tableau typique du myxoedème acquis.

Si ce myxoedème se développe chez l'enfant, le tableau clinique, typique, est peu différent de celui du vrai myxoedème, le myxoedème congénital.

Chez l'adulte, par contre, la symptomatologie est plus discrète.

De toutes facons l'opothérapie peut rémédier à ces diverses formes Si la glande est entièrement détruite, le traitement doit être indéfini.

b) Plus fréquents, et plus graves que les manifestations hypothyroïdiennes sont les troubles dus à la transformation thyréotoxique, d'un goitre jusqu'alors bénin.

La thyrotoxicose secondaire, dont l'adénome toxique de Plummer ne représente qu'une forme spéciale, particulièrement favorable lorsque le noyau est énucléable, est une des complications graves des goitres.

Relativement fréquente, elle vient, surtout chez l'adulte de 40 à 60 ans, porteur d'un vieux goitre, assombrir le pronostic de la thyroïdie endémique.

Nous avons donné dans notre classification les symptômes cardinaux de cette affection en les opposant à ceux du goitre exophtalmique primaire.

L'iodothérapie, dans les cas bénins, associée dans les cas graves à la chirurgie et à la radiothérapie donne des rémissions ou même des guérisons.

La découverte récente de substances anti-thyroïdiennes comme l'aminothiazol, la thiourée, le thiouracile a ouvert un nouveau chapitre thérapeutique dont les possibilités, encore à l'étude, semblent vastes.

II. — AUTRES COMPLICATIONS

Moins souvent citées mais bien plus fréquentes et bien plus importantes (mises à part la basedovefication et la cancérisation) sont les complications dont nous voulons maintenant parler.

1. Esthétique:

Si dans certaines régions particulièrement goitrigènes, comme la nôtre, l'habitude a fait passer le goitre dans les coutumes, si, d'autre

part, la médecine officielle affecte de ne pas s'intéresser à ce point de vue, il est certain que cet aspect n'est pas à dédaigner.

Et les trop nombreux goitres qui déforment le cou de multiples jeunes filles ne doivent point favoriser leurs projets matrimoniaux tant en raison même de la déformation inesthétique qu'à cause de la crainte de la tare goitreuse dans ses manifestations héréditaires.

2. Goitre et hérédité.

Ces craintes sont du reste justifiées, car l'hérédité goitreuse est lourde. Son rôle a été depuis longtemps démontré et nous y revenons par ailleurs dans le chapitre sur l'étiologie des thyroïdies.

L'enfant né de parents goitreux (surtout la mère) est sous la menace de déchéances nombreuses.

a) Enfants morts-nés.

Sur 186 autopsies d'enfants morts-nés, Aschoff trouve 20 décès dus à l'étouffement par le goitre (151). On voit donc la proportion que prend cette affection, plus d'un dixième des cas.

b) Le crétinisme endémique est la plus redoutable des éventualités de cette hérédité. Il est acquis que ce crétinisme est la conséquence d'une déficience thyroïdienne agissant sur plusieurs générations. On le trouve seulement dans les régions de haute endémicité.

Le nombre des crétins est particulièrement important dans les régions goitrigènes.

Contentons nous de citer le fait que leur nombre représente jusqu'à un cinquantième ou même un vingtième du nombre total des goitreux. Dans notre région, le Kreis de Tettnang possède à lui seul deux asiles largement peuplés.

Les crétins, lamentables déchets humains, absolument inactifs socialement, sont au dessus de toute ressource thérapeutique.

c) L'important groupe des affections paragoitreuses vient encore assombrir le tableau. Wilson et Margaret Murray (152) ont récemment mis en valeur le rôle du contenu iodé de l'eau de boisson dans la production de ces affections.

Dans trois districts du nord du Comté d'Oxford, zone goitrigène dont l'eau a une faible teneur en iode (1 à 3 pg) ils dénombrent parmi 36653 personnes 28 sourds-muets.

Dans le sud du même compté, zone non-goitrigène, dont l'eau contient 10 à 50 pg d'iode par litre 38 910 personnes examinées permettent de trouver 5 sourds-muets.

Dans de nombreux villages ils notent l'association du goitre, du crétinisme, de la surdi-mutité.

Certains nanismes, certaines idioties certaines balbuties ont pu parfois être clairement rattachés à une hérédité goitreuse.

Souvent ces affections s'accompagnent d'hypothyroïdie.

Parfois on ne peut mettre en évidence les troubles du fonctionnement thyroïdien mais leur présence dans les foyers endémiques, leur association avec le goitre, l'existence dans les mêmes familles, de goitres, de crétinisme, de myxoedème et de syndromes para-goitreux ont conduit à considérer ces états comme des thyroïdies.

3. Goitre et reproduction.

King et Herring (153) examinant en 1935 des femmes enceintes trouvent chez 61 d'entre elles des signes d'hypothyroïdie contrôlés par le métabolisme basal.

Chez ces 61 femmes: 8 avortements au cours de la grossesse et 13 avortements antérieurs alors que chez 72 femmes normales on note respectivement 1 et 4 avortements et chez 17 hyperthyroïdiennes 1 et 3. —

Kemp relève à Hampstead dans l'état de Québec, au Canada, 2994 naissances de 1930-1932. Sur ce nombre trois enfants, soit 0,1 % sont morts-nés.

De 1925 à 1929 il note, sur 18 603 naissances 131 morts-nés, soit 0,7 %.

Il attribue cette proportion 7 fois supérieure au fait que de 1930 à 1932 les femmes enceintes ont reçu systématiquement de l'iode.

Cholmogorow en 1900, Lomer en 1901, Lehmann en 1914, Nowak (154) en 1926 ont signalé les bienfaits du traitement ioduré dans les avortements inexpliqués.

Kane en 1936, sur 40 cas d'avortements habituels traités par la progestérone associée à des extraits thyroïdiens et à l'iode, voit naître 36 enfants.

Il semble donc que le fonctionnement thyroïdien, joue un rôle manifeste dans la fonction de reproduction.

4. Goitre et intellect.

On avait déjà remarqué au début de notre ère que les eaux de certaines sources de l'ile de Chios avaient une répercussion sur l'intellect de ceux qui s'y désaltéraient.

L'application de tests à l'étude de l'intelligence permet à Milligan de noter dans le compté de Derby 5,8 % d'enfants déficients intellectuellement parmi les goitreux contre 0,1 % pour l'ensemble des enfants.

Schee (156) dans le sud du Compté de Tipperary contrôle et confirme ces résultats comme il est facile de le voir dans le tableau suivant:

Thyroide	Intelligence			Total	Pourcentage des deficients
	Bonne	Moyenne	Mediocre		
Normale	416	212	95	723	13,14
Petit goitre	342	187	108	637	16,95
Goitre	66	53	37	157	23,72

Stacpocle (157), à Mexico, aboutit au même résultat, ainsi que Kimball à Détroit.

Par contre, il nous faut signaler que les recherches antérieures (1926—1927 de Olesen et Mabel portant sur 3796 enfants de Cincinnati et celles de Stocks n'avaient pu mettre en évidence le rapport existant entre goitre et intellect.

Il semble cependant indiscutable que, comme il est logique de le penser, l'influence de l'endémie thyroïdienne sur l'intelligence enfantine n'est pas à dedaigner.

5. Goitre et croissance.

Bien que, comme nous l'avons vu, les rapports entre hypophyse et thyroïde ne soient pas encore bien élucidés on connait suffisamment les corrélations unissant ces deux glandes pour envisager la possibilité de troubles de la croissance dans les thyroïdies.

En dehors des cas de nanisme ou du développement insuffisant, des crétins, déjà cités, nous voulons envisager le cas de l'enfant goitreux apparemment bien constitué.

Deux fait contradictoires ont été relevés. Percy Stocks (158) examinant plus de 1000 jeunes filles Bernoises montre que dans les années qui suivent l'administration systématique d'iode, ces jeunes filles présentent un accroissement de taille et de poids supérieur à la moyenne et d'autant plus considérable que leur goitre est plus important.

Par contre ce même auteur, (159) en accord avec Gardiner-Hill, Brett et Forest-Smith (160), trouve que la majorité des 100 jeunes filles anglaises goitreuses qu'il examine présente une taille supérieure à la moyenne.

Pour concilier ces deux faits, à première vue contradictoires, Stocks prétend que, bien que le principe de l'unité d'origine des goitres ne soit pas mis en doute, en Angleterre, région de faible endémie, le facteur goitrigène sévit de facon moins intense qu'en Suisse région de haute endemicité.

Ainsi, en Suisse, le facteur serait assez puissant pour influer directement ou par l'intermédiaire de la thyroïde sur le rythme de la croissance. En Angleterre, par contre, où le facteur est plus faible, le goitre se développerait de préférence chez les sujets présentant une „faim d'hormone" comme par exemple les sujets à croissance rapide et exagérée. Ainsi le goitre pourrait influencer de façon fort différente la croissance des enfants.

Malgré notre désir nous n'avons pu contrôler ces faits, la disparité des races des enfants DP.s ne permettant pas l'établissement de critère moyen de croissance.

6. Goitre et diverses affections:

Des corrélations entre le goitre et diverses affections ont été notées,

Elles restent encore à interpréter.

Eason (161) d'Edimbourg, note la fréquence de l'anémie associée, de la constipation.

Milligan (162) trouve une atteinte rhumatismale chez 25% des enfants goitreux contre 5,5% chez l'ensemble des enfants.

Les affections de l'oreille, du nez, de la gorge seraient aussi plus fréquentes (32% contre 15%). —

Plus récemment, Greene (163), attire l'attention sur le rôle de la thyroïde dans la régulation de la température.

CHAPITRE V

EVOLUTION

Elle est très variable selon les individus.

Nous avons vu que, en dehors du fait que certains enfants sont touchés par l'endémie et d'autres non, les degrés d'atteinte sont fort différents.

S'il est certain que les périodes de croissance favorisent le développement de l'hypertrophie (le plus grand nombre de grosses hypertrophies se situe aux environs de la puberté et presque tous les enfants sont alors frappés par l'endémie) nous avons trouvé les plus gros goitres chez les enfants plus jeunes (2 à 6 ans) tel le cas du jeune Michel. G. âgé de 4 ans.

De même, si la durée du séjour en zone goitrigène semble influer sur l'augmentation du volume de la thyroïdie, nous avons déjà dit, que l'enfant cité ci-dessus était en Allemagne depuis seulement 4 mois.

Tout se passe comme s'il y avait une sorte de flambée lors de la première atteinte de la thyroïde par le facteur goitrigène.

Par la suite, après une période de régression, il y a accroissement progressif.

Cet accroissement n'est pas régulier et semble progresser par bonds successifs comme si des défaillances brusques et passagères se faisaient jour au cours de la lutte de la thyroïde contre le facteur thyrogène déterminant.

Ces défaillances peuvent être expliquées soit par un accroissement temporaire de l'intensité de l'action de l'agent goitrigène, soit par un affaiblissement momentané de la résistance de l'organisme.

En absence de traitement, l'évolution, plus ou moins lente, se fait fatalement vers l'aggravation des signes clinques et parfois vers les complications que nous avons énumérées. —

Le traitement, comme nous le verrons, est susceptible, s'il est précoce, de ramener la thyroïde à son état normal. S'il plus tardif, la „restitutio ad integrum" n'est plus possible mais il empêche l'aggravation et évite la plupart des complication.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

1. Le diagnostic positif est facile.

A vrai dire, en zone d'endémie il s'agit moins- une fois le critère d'examen bien défini — d'un diagnostic, que d'une simple constatation.

2. Le diagnostic différentiel ne se pose, en zone endémique, que pour éviter de confondre avec un goitre banal, les autres affections rares, qui peuvent le simuler. Tels sont les thyroïdites aigues la tuberculose thyroïdienne, la syphilis, le kyste hydatique, le fibrome thyroïdien, les tumeurs parathyroïdiennes ou thymiques.

La possibilité d'un cancer, toujours à redouter dans les formes anciennes deva être toujours présente à l'esprit si un accroissement rapide des signes physiques ou l'apparition de signes fonctionnels et surtout de la douleur se manifestent.

Une mention particulière doit être réservée au cas du goitre congénital du nourrisson, (164).

Il peut se révéler dès la naissance par des accidents asphyxiques graves pouvant aller jusqu'à la mort.

Parfois l'enfant survit. Il s'installe alors une dyspnée à type laryngé avec cornage, à laquelle s'ajoutent souvent des accès de suffocation et des régurgitations.

La mort peut survenir au bout de quelques semaines ou de quelques mois.

La traitement iodé est de rigueur à des doses atteignant 300 a 500 y par jour (Wespi).

L'emploi de la pommade iodo-iodurée (I = 0,2 IK = 1 gr, vaseline 10 gr.) appliquée par friction sur la région thyroidienne nous a donné un résultat acceptable dans un cas particulièrement sévère (observation citée page 65).

Une application grosse comme un pois de cette pommade, répétée au besoin 8 jours plus tard est susceptible d'amener une disparition complète de l'hypertrophie.

Pour Wieland, ce traitement pourrait amener dans certains cas chute de poids et collapsus (165).

Si la mère nourrit l'enfant au sein, il semble indiqué de lui administrer de l'iode.

Dans notre cas particulier, nous n'avons pas jugé bon de le faire étant donné d'une part, qu'elle ne nourrissait pas et que, d'autre part, elle ne présentait aucune hyperthyroidie.

3. En dehors des recherches systématiques sur l'étiologie des thyroïdies dans les zones goitrigènes, que nous allons étudier plus en détail, le diagnostic étiologique des cas sporadiques est troujours intéressant.

Le plus souvent en constatera avec Wegelin que le goitre sporadique dépend en dernier ressort du goitre endémique.

4. Le diagnostic des goitres aberrants cervicaux ou endothoraciques est souvent fort difficile. Il sort du cadre de notre travail.

CHAPITRE VII

ETIOLOGIE

L'étiologie des thyroïdies représente encore un mystère.

De nombreuses études, basées pour la plupart sur des faits précis, ont cependant permis de mieux poser le problème.

Il semble que toutes les thyroïdies présentent une étiologie générale commune. Ultérieurement, un facteur encore inconnu les fait évoluer vers l'hyperthyroïdie, vers l'hypothyroïdie, vers l'euthyroïdie.

Avec la plupart des auteurs nous pensons que la production d'une thyroïdie nécessite d'une part un facteur thyrogène déterminant, d'autre part des facteurs prédisposants.

Bien que deux facteurs soient toujours nécessaires il semble que plus le facteur goitrigène est puissant (zones de haute endémicité) moins les facteurs prédisposants doivent être importants.

Dans les zones non goitrigènes ou de faible endémicité, au contraire, la conjonction de plusieurs facteurs prédisposants, leur intensité plus grande peut suffire avec l'aide d'un facteur déterminant peu intense à déclancher des thyroïdies sporadiques chez les rares individus où un concours de circonstance malheureux réalise ces conditions.

En somme, pour nous, dans les thyroïdies endémiques les facteurs prédisposants jouent un rôle de second plan alors que dans les thyroïdies sporadiques ils dominent la sène.

Ceci explique que de nombreux auteurs puissent soutenir que l'étiologie de ces deux formes est différente.

Si les facteurs prédisposants sont très divers, comme nous allons le voir, le facteur thyrogène, encore inconnu, nous semble être unique.

A. Les facteurs prédisposants:

I. — Facteur embroyologique: est nul ou plutôt n'existe qu'en fonction du facteur héréditaire.

Le problème des thyroïdes accessoires ou aberrantes qui peuvent devenir goitreuses est le même que celui de la thyroïde normale.

L'étude de l'embryologie nous a appris à bien connaître leur possibilité.

II. — Facteur héréditaire:

Il a été très discuté. Prépondérant pour les uns (Janet, Bérard) il est négligeable pour les autres (Eggenberger: 166).

Il doit être envisagé sous différents aspects.

1. Les parents sont porteurs de thyroïdies anciennes et présentent euxmêmes une hérédité goitreuse.

a) Comme de nombreux auteurs l'ont montré dans des statistiques éloquentes, un pourcentage important de ces enfants naît porteur d'anomalies congénitales. (Wegelin à Berne trouve de 66 à 83%).

Ces anomalies peuvent aller du goitre simple, qui peut être suffisamment développé pour causer le décès par asphyxie, au crétinisme endémique, si l'atteinte des parents est profonde et remonte sur plusieurs générations. Surdi-mutité, balbutie, nanisme peuvent aussi apparaître ou se surajouter. Cet aspect de l'hérédité est communément admis.

b) Chez les enfants nés sains, de nombreuses observations ont montré la possibilité du développement ultérieur de thyroïdies. Cette possibilité ne résulte pas de l'hérédité en elle même, mais d'un pouvoir réactionnel spécial (Eugster 167, Hanke 168).

La plupart des auteurs sont assez réservés sur ce rôle de l'hérédité. (Siemens, Wegelin169)

2. Les parents sont porteurs de thyroïdies récentes.

C'est le cas pour nos jeunes DPs. Nous n'envisagerons que le cas des enfants de 1 an.

a) Sur 29 nouveaux-nés nous trouvons 1 goitre congénital et la mère n'est pas goitreuse, alors que 23 des mères sont atteintes de goitre.

Dans le courant de la première année de leur vie, nous voyons apparaître chez ces 29 enfants, 2 goitres étiquetés $^{+}$, et $^{++}$. Le premier survient chez Christine R., dont la mère, $^{++}$, est Allemande et atteinte d'une thyroïdie ancienne, le second chez Georges B., dont la mère et le pére sont atteints par l'endémie $^{+}$, mais sont aussi tuberculeux actifs.

Les thyroïdies récentes semblent donc n'avoïr qu'une action très secondaire sur le devenir des enfants.

b) Le développement ultérieur de thyroïdies chez les enfants ne semble en rien modifié par le fait que les parents sont porteurs de thyroïdies. — Nous ne trouvons pas plus de thyroïdies chez les enfants des DPs goitreux, que chez ceux nés des DPs sains.

3. Les parents sont sains.

C'était le cas de nos enfants DPs âgés de plus de 3 ans et des petits Français de plus de 2 ans.

Nos statistiques semblent montrer éloquemment que l'apparition de thyroïdies endémiques chez les enfants sans hérédité goitreuse est presque une règle si l'enfant vient vivre dans une zone goitrigène. Mac Carrison a du reste fait aux Indes les mêmes constatations.

En réumé: Le rôle de l'hérédité jouant sur plusieurs générations nous paraît incontestable dans l'apparition des goitres congénitaux, du myxoedème congénital, des syndromes paragoitreux. Pour les thyroïdies s'installant au cours de la vie son rôle semble bien secondaire. —

L'absence de cette hérédité ne donne aucune prémunition contre l'apparition des goitres endémiques.

III. — Facteur infectieux.

En dehors de sa valeur en tant que facteur déterminant, sur laquelle nous reviendrons, le facteur infectieux joue un rôle certain dans le déclanchement de certaines thyroïdies. —

1. Au cours des infections générales il n'est pas rare d'observer une réaction thyroïdienne. Dans le rhumatisme articulaire aigu on l'observe si souvent que la douleur à la compression d'un lobe a été décrite par Vincent comme le „signe thyroïdien". —

Au cours de la typhoïde, de la grippe, de la scarlatine, des infections bucco-pharyngées de la syphilis, de la tuberculose, de certaines affections parasitaires, la glande réagit souvent par une hyperplasie avec diminution du stock de colloïde. Si l'atteinte est plus profonde on peut même voir apparaître des phénomènes d'épuisement pouvant aller jusqu'à l'atrophie.

Cole et Womack (170) qui ont bien étudié ces faits, pensent qu'il n'y a pas là de microbe spécifique. Ces auteurs ont constaté expérimentalement une chute importante de l'iode chez les animaux succombant à une infection. L'administration d'iode suffisait à empêcher ces phénomènes. L'agent infectieux ou ses toxines n'agiraient donc pas directement mais par l'intermédiaire du métabolisme iodé. —

Depuis qu'on a voulu trouver dans la thyroïde une „hormone de la chaleur" on pense que c'est l'hyperthermie qui agirait. En l'absence d'un apport d'iode supérieur à la normale, la glande, qui doit fournir davantage, s'hyperplasierait pour répondre à cet appel. Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut admettre, comme certains auteurs l'ont fait, que les modifications thyroïdiennes soient en rapport avec un rôle immunisant de la glande. —

Il est indiscutable aussi que les maladies infectieuses des parents et surtout de la mère jouent un rôle dans l'apparition des anomalies congénitales chez les nouveaux-nés (Bérard). Cette constatation ne fait du reste que corroborer les précédentes.

Personnellement, nous avons déjà parlé du cas du jeune Stanislas D. Cet enfant, dont la mère n'est pas goitreuse, naît avec une hypertrophie $^{++++}$ accompagnée de dyspnée intense. La mère de l'enfant avait présenté durant toute la grossesse des crises douloureuses de la région lombaire droite avec accès fébriles intenses. Après la naissance, son état nécessite une intervention chirurgicale. On trouve un rein droit détruit en partie par une multitude d'abcès miliaires: guérison après ablation et pénicillothérapie.

Nous avons aussi signalé que le premier de nos nourrissons atteint de goitre, George B. était le fils de deux tuberculeux actifs, porteurs d'hypertrophies très légères $^{+}$ alors que les mères atteintes de gros goitres telle Mme H. (goitre mandarine) ont eu des enfants sains.

2. Les infections localisées à la glande, qu'elles soient primitives ou secondaires, peuvent de même influer sur l'avenir de la thyroïde. Si les lésions sont suppuratives, les phénomènes dégénératifs amènent souvent la destruction totale ou partielle du tissu.

Le plus souvent, les infections ne se localisent sur la thyroïde qu'en raison d'une défaillance passagère ou d'une faiblesse congénitale de la glande.

Les microbes agissent directement sur le tissu sécrétant ou par l'intermédiaire de leurs toxines.

Parfois l'action est indirecte et s'exerce par les lésions vasculaires. Enfin certaines maladies exotiques peuvent avoir une action sur la thyroïde, telle la maladie de Chagas due au trypanosome Cruzi.

En résumé, nous voyons que le facteur infectieux joue un rôle important dans la prédisposition aux thyroïdies.

Mac Carrison a voulu même y voir le facteur déterminant comme nous le verrons.

IV. — Facteur toxique.

Nous venons de voir le rôle des toxines microbiennes. Nous nous réservons d'étudier avec les facteurs alimentaires ou climatiques les cas des divers corps dont l'action a été incriminée dans la production des goitres.

En dehors du rôle, très discuté, de l'alcoolisme et des manifestations rares de l'hyperthyroïdie due à l'hydrargyrisme ou du myxoedème dû aux teintures à base de paraphénylène-diamine (Apert), en dehors de l'action des cyanates, sulfocyanates et cyanides déjà passée en revue, nous voulons citer les substances antithyroïdiennes de synthèse. Leur importance et leur nouveauté nous ont paru justifier une rapide parenthèse.

a) A la suite des remarques de divers auteurs et en particulier de Kennedy en Nouvelle-Zélande, Astwood (171) est amené en 1943, à appliquer ces substances au traitement des thyrotoxicoses.

Jeantet en France avait aussi constaté à Lyon, en 1943, l'apparition de goitres insolites chez des ouvriers manipulant l'aminothiazol.

Albahary (172) publie, dès 1944, un résumé des travaux anglo-saxons cependant que Perrault, Bovet et Droguet (173, 174) poursuivent une étude systématique sur l'aminothiazol.

b) Tous les auteurs sont d'accord pour constater l'apparition dans les thyroïdes saines des animaux traités de modifications importantes.

Dans un premier stade il y a raréfaction du colloïde et apparition de zones dégénératives par desquamation des épithéliums vésiculaires.

Dans un second stade, la glande s'hyperplasie, s'hypertrophie.

Il y a restauration mais des plages de nécrose subsistent.

D'une façon concomitante on assiste à un abaissement du métabolisme basal. Jeantet dans ses observations initiales avait même pu constater la nette amélioration d'un hyperthyroïdien.

c) Ces divers produits sont alors appliqués au traitement des thyroxicoses avec des résultats très encourageants. Bovet montre qu'ils présentent une activité différente. A 1 gr. de thiourée correspondent expérimentalement:

0,4 de thiosinamine
0,2 d'aminothiazol
0,5 d'aminothiodazol
0,0025 de phényl thiourée

d) Le mécanisme de leur action a été très étudié déjà. Pour Rawson et Franklin (175), ces substances, qui présentent une affinité particulière pour l'iode (Campell: 176) agissent moins par la diminution de la surface sécrétante en créant des plages nécrotiques qu'en empêchant soit l'accumulation d'iode, soit la synthèse de la thyroxine.

Griesbach, en accord avec la théorie précédente pense que l'hypertrophie est due à ce que la carence en thyroxine entraîne un excès de stimulation par l'hormone hypophysaire thyréotrope.

Si effectivement on injecte à l'animal des extraits thyroïdiens on voit l'excédent de l'hormone thyréotrope neutralisé; le colloïde réapparaît, l'hypertrophie diminue. —

e) Poursuivant les expériences Purves, Griesbach et Kennedy (177, 178) montrent en 1947 que si l'on administre de la thiourée à des rats pendant 2 ans en peut obtenir, sans différence selon le sexe, 88% d'adénomes.

Après 20 mois ils voient apparaître sur les adénomes 54% d'adénocarcinomes avec invasion des vaisseaux et parfois métastases pulmonaires. —

1. Ces auteurs font alors le rapprochement avec les tumeurs trouvées en 1927 par Wegelin (179) et en 1935 par Helwigg (180) chez des rats soumis à la carence iodée.

Ils en concluent que les adénomes produits par la thiourée ne sont pas dus à une action carcinogénétique spéciale, mais à la stimulation intense et trop prolongée par l'hormone thyréotrope.

Ils appuient ce fait, rassurant au point de vue thérapeutique, en soulignant que la thiourée ne donne que des néoplasmes thyroïdiens.

Quoiqu'il en soit, ces substance antithyroïdiennes de synthèse doivent être, jusqu'à nouvel examen, maniées avec prudence.

V. — Facteur traumatique.

Il est sans action bien que les micro-traumatismes dus à un col serré ou l'hyperextension forcée du cou aient été autrefois incriminés.

VI. — Facteur nerveux.

1. Nous avons déjà cité la part importante prise par le diencéphale et l'hypophyse dans les affections thyroïdiennes.

L'étude de la thiourée nous a montré un nouvel exemple de l'importance de l'hypophyse.

Soit que cette glande agisse directement, soit qu'elle ne serve que d'intermédiaire, son rôle connu, déjà important, est sans cesse élargi par les nouvelles recherches.

2. Un autre aspect de ce facteur est réalisé par le rôle du choc émotif.

Nombreuses sont les observations de syndromes basedowiens survenant après une émotion. Bien que Roussy et Cornil prétendent que chez ces sujets on retrouve toujours une hérédité thyroïdienne, cette

éventualité ne nous semble pas suffisante pour nier le rôle du choc émotionnel.

Les nombreuses observations relevées durant la guerre par Merklen, Bérard, Laignel-Lavastine, Babonneix, Etienne et Richard sont du reste incontestables.

Récemment Durand-Dastes a cité le cas d'une fillette du 14 ans qui, 15 jours après le bombardement de son village espagnol à présenté un goitre (181).

Ces faits, encore mal expliqués, sont à rapprocher du rôle supposé synergique de la thyroïde et des surrénales. —

Cannon et Sloan ont démontré que le choc émotif entraîne une décharge adrénalinique. Maranon a insisté sur le pouvoir émotionnel d'une injection d'adrénaline. Si l'on considère que chez les hypothyroïdiens la faculté réactionnelle est fort diminuée, que d'autre part cette capacité est exacerbée chez l'hyperthyroïdien, on peut penser que la sécrétion thyroïdienne sensibiliserait le systéme végétatif par une action lente et continue et lui communiquerait l'aptitude à réagir sous l'influence de l'adrénaline.

Cette interprétation, du reste contestée par Gley et de nombreux auteurs, laisserait supposer la possibilité de l'origine émotionnelle de certaines thyroïdies.

3. Loin des hypothèses de Kober et Claude Bernard qui faisaient du Basedow une conséquence de la compression du sympathique cervical par le goitre; loin de celle d'Abadie qui voulait y voir une exitation permanente des fibres vaso-motrices du sympathique, Danielopolu pense que le fonctionnement thyroïdien normal est régi par un cercle amphotrope thyro-végétatif normal: si d'une part le sympathique et le parasympathique règlent la sécrétion thyroïdienne, cette même sécrétion contribue d'autre part à maintenir l'équilibre normal du tonus végétatif.

Lorsque cette balance est rompue, apparaît un cercle thyro-végétatif vicieux qui entraîne l'apparition de thyroïdies.

Si un facteur pathogène vient agir sur la thyroide —, soit qu'il y ait carence d'une substance indispensable au fonctionnement normal, soit que la glande soit altérée et perde la capacité d'utiliser normalement l'iode qui lui est apporté, soit enfin qu'une stimulation nerveuse puisse provoquer l'hyperplasie de la glande par l'intermédiaire de ses nerfs, — la glande réagit par une hyperplasie.

Selon l'état antérieur du tonus, il va se former des variétés différentes de cercles vicieux thyro- végétatifs.

Si le tonus végétatif était antérieurement élevé ainsi que la capacité fonctionnelle de la glande, il apparaît un cycle dans lequel l'hypersécrétion augmente le tonus qui lui-même exagère la sécrétion. C'est une hyperthyroïdie.

Si le tonus était bas, on a inversement une hypothyroïdie.

Si le tonus était moyen, il en résulte une normothyroïdie.

Les thyroïdies seraient donc déclenchées initialement par un processus hyperplasique, lequel, selon l'état antérieur du tonus et la capacité réactionnelle de la glande, évoluerait dans un sens ou dans l'autre.

On pourrait ainsi expliquer la plus grande fréquence des Basedow dans les villes où les gens mieux nourris ont un tonus végétatif élevé, contrairement aux paysans, qui, mal nourris, ont un tonus bas. — Le facteur nerveux occuperait ainsi une place particulièrement importante dans l'étio-pathogènie des thyroïdies.

VII. — Facteurs régionaux et climatiques. —

1. Les facteurs basés sur un état particulier de l'atmosphère sont abandonnés bien que Saint Lager en ait cité onze. —

Absence de soleil, écarts de température trop élevés, air humide (Gosse), stagnant, froid, manquant d'oxygène (Rozan) ou chargé de miasmes (de Saussure) n'ont plus qu'un intérêt historique.

2. Les thyroïdies sont des maladies qui atteignent surtout les régions tempérées et subtropicales.

Les saisons peuvent avoir un rôle épisodique.

Le goitre grossirait au printemps et aurait tendance à régresser en hiver. —

3. Il semble atteindre surtout les zones continentales, mais nous avons déjà cité les régions côtières où il se rencontre aussi.

L'altitude joue peu de rôle dans l'apparition de l'endémie puisque celle-ci règne aussi bien au bord de la mer que sur les hauts plateaux du Thibet à 3000 m.

Cependant les hauteurs moyennes de 400 à 800 m semblent sa terre de prédilection. De même il est rare de le trouver au sommet des montagnes mais plutôt sur leurs pentes ou dans les vallées.

4. Plus intéressant est le facteur géologique. En cherchant à déterminer l'élément minéral coupable, de nombreux auteurs furent amenés à rechercher les rapports unissant ces éléments à certaines formations géologiques de façon à pouvoir comparer la carte de la répartition de l'endémie à celle du facteur supposé déterminant. —

Malheureusement de nombreuses discordances dues tant au fait que divers éléments sont peut être en cause qu'au fait que des rochers de formation géologique différente peuvent contenir ce même élément, n'ont pas permis de tirer des conclusions nettes, Boussingault (25) le premier attire l'attention, sur les formations calcaires de la Cordillère des Andes que des études ultérieures révèlent riches en CO 3 Ca et CO 3 Mg qu'on a surtout tendance à incriminer. —

Saint Lager, plus tard, voulut prendre comme cause la présence superficielle de couches contenant des dépots métallifères riches en pyrite de fer et de cuivre. Il prétendait ainsi connaître à l'avance les zones atteintes par l'endémie.

Concurremment, les terrains argileux, dolomitiques (Billiet), gypseux (Franklin, Bouchardat) la mollase (Bircher, Kocher) furent incriminés.

Il nous semble plus facile de résumer les indications détaillées données par „Iodine Facts" pour bien montrer l'essentiel des principales recherches des divers auteurs. —

Couches géologiques	CUMBERLAND	ANGLETERRE			DERBY	SUISSE		INDES		U.S.A.
	Stevenson (182)	Lebour (183)	Berry (184)	Stocks (185)	Turton (186)	Bircher (187)	Stiner (188)	M.Clelland (189)	Carrison (190)	Clark (191)
QUATERNAIRE		—	Rare	Rare	Rare	—	++	+		++
TERTIARE		—				+				
SECONDAIRE Crétacé		Rare	Rare	—		—		—		—
SECONDAIRE Jurassique		Rare	++	++		—	Rare	—		—
SECONDAIRE Triasique	++		Rare	++	Rare	+			++	
PRIMAIRE Prémien	+	+	Rare	++	Rare			++		++
PRIMAIRE Carbonifère	++	++	++	++	++	+			+	++
PRIMAIRE Dévonien		—		++		+				
Pré-cambrien			Rare							++
Roches métamorphiques			Rare				+			
Roches volcaniques	—		Rare			—				

— = pas de goitre + = fréquence peu élevée ++ = nombreux goitres

Nous voyons ainsi que selon les régions et les auteurs les résultats varient beaucoup.

Cependant il semble que les terrains carbonifères et parmi eux les terrains calcaires sont particulièrement atteints, qu'il s'agisse de l'Angleterre, de la Suisse ou des Etats-Unis. De même les mollasses tertiaires et les dépôts de la fin de la période glaciaire sont souvent des zones goitrigènes.

VIII. — Facteurs alimentaires:

Ils ne nous semblent pas jouer un rôle primordial. Nous les examinerons sans envisager le facteur hydrique sur lequel nous reviendrons.

1. Contrairement aux nombreuses observations qui, après la guerre de 1914 surtout, ont attribué à la sous-alimentation, la recrudescence de l'endémie en Allemagne, contrairement à Saint-Lager qui attribue à la nourriture végétarienne, ou à la viande de porc un rôle important, contrairement à Danielopolu, qui incrimine une nourriture insuffisante et peu variée, nous pensons que le rôle de l'alimentation est contingent en dehors de l'apport de certains éléments inhérents à la nature du sol. —

Nous avons pu juger l'effet dans une même zone goitrigène de trois régimes alimentaires fort différents.

D'abord la ration, normalement équilibrée, des Français. La nourriture est abondante, saine; les fruits, les primeurs, une partie des légumes viennent même de France. Par contre, en été, la carence en poisson ou fruits de la mer quelconques est totale, mises à part quelques arrivées de morue. —

Ensuite, les Allemands. La ration est faible, mais compensée par des achats locaux plus ou moins clandestins.

Enfin les DP's. Pour eux, ration moyenne 1600 calories. La ration est mal équilibrée; elle manque de viande, de matières grasses. —

Tous les autres facteurs étant supposés égaux, ce qui est loin d'être le cas, Français et DP's partant sans tares héréditaires, l'endémie aurait donc dû atteindre par rang d'importance les Allemands, les DP's et les Français.

Chez les Allemands en devrait même constater une recrudescence de l'endémie sur son niveau d'avant-guerre.

En réalité, tous les médecins allemands que nous avons consultés et pourtant ils n'avaient auccun intérêt à cela-nous ont déclaré ne rien constater de tel. D'autre part nous avons déjà dit que Français et DP's sont atteints sensiblement dans les mêmes proportions.

Si l'on considère que les DP's sont de plus généralement mal logés, entassés à plusieurs dans des pièces souvent peu hygièniques, nous voyons que tous ces facteurs jouent un rôle vraiment secondaire.

2. Le rôle de l'alimentation a été très étudié expérimentalement.

Reid Hunt, en 1911, avait déjà remarqué une hypertrophie de la thyroïde chez des souris nourries avec une quantité importante de foie.

Ultérieurement Marine chez les truites puis Burget chez les rats reproduisirent le même phénomène avec du foie et du maigre de boeuf.

Hou (192), en 1940, reprenant les expériences de Remington montre que seule la partie alcoo-soluble du foie est responsable.

Watson et Trendelenburg incriminent, en général, une alimentation riche en albumine. Cependant que divers auteurs observent le rôle goitrigène d'un excès de graisse (Mellanby, Trendelenburg) d'autres notent que cette hypertrophie n'apparaît pas si l'on emploie de l'huile de foie de morue, (riche en iode) il y aurait donc un équilibre graisse-iode à respecter.

Au cours d'études sur la syphilis, en 1928, Chesney, Clawson et Webster (193) remarquent que des lapins, nourris seulement avec des choux présentent un goitre.

Un nouveau chapitre important était ouvert.

En effet si l'on détermine que la cause de ces goitres doit être imputée aux cyanides contenus dans les choux (Marine) on découvre aussi que la plupart des membres de la même famille des Brassica possèdent le même pouvoir.

Le soja et certains haricots, les pois, les lentilles, contiennent aussi un facteur goitrigène (Blum, 1942). Ce facteur, qu'on retrouve dans la moutarde, les radis, le colza, l'arachis est insoluble dans l'acétone le pétrole (Maschmann, 1943). Il semble neutralisée par l'acide hexuronique et l'iode (Marine). Berland constade que le choux donne une hypertrophie simple alors que le méthyl cyanide donne un goitre exophtalmique qui peut être atténué par l'emploi préventif ou curatif d'iode (Purnes).

Enfin Griesbach et Purves, en 1943, arrivent à la conclusion que l'effet des Brassica sur la thyroïde se produit par l'intermédiaire d'une sécrétion exagérée d'hormone thyréotrope cependant que Whitehead conclut à un empêchement de la synthèse de la thyroxine.

Au point de vue pratique, il est certain que toutes ces expériences, quoique fort intéressantes, n'ont guère encore d'application. Même chez les peuples grands mangeurs de choux on ne peut incriminer ce facteur dans la production des thyroïdies.

IX. — Facteurs vitaminiques: (194—195—196).

De plus en plus, hormones et vitamines révèlent aux chercheurs leur étroite parenté. M^me^ Randouin et Simonnet sont allés jusqu'à proposer le nom d'„endhormones" pour les vitamines synthétiques et les hormones et „exhormones" pour les vitamines apportées à l'organisme par l'alimentation.

Bien que leur rôle soit encore à l'étude, les vitamines ont pris une place importante dans l'étiologie et le traitement des thyroïdies.

1. La vitamine A.

Van Euler a montré l'antagonisme qui existe entre vitamine A-qui est une hormone pour Simonnet puisque élaborée dans le foie — et thyroxine (197).

L'hypervitaminose A donne expérimentalement chez le rat et le lapin une hyperthyroïdie. —

L'hypovitaminose amène une hypersécrétion et une atrophie par épuisement.

L'hyperthyroïdisation donne un abaissement du taux de carotène dans le foie par surconsommation, l'éthyroïdisation aussi mais par trouble de la synthèse et du stockage.

Zappai prétend que 3000 U. I. vit. A. compensent 50 y de thyroxine.

Pour les uns (von Euler) thyroxine et vit. A. formeraient une combinaison chimique inactive, pour d'autres la vitamine aurait un rôle inhibiteur sur l'hormone thyréotrope.

Partant de ce principe, von Fellenberg (198), Wendt, Abelin (199), ont pu obtenir avec des doses de 150 à 250 000 U. I. de véritables guérisons dans certaines hyperthyroïdies.

2. La vitamine C:

Véritable vitamine puisque d'origine exogène, la vitamine C, réducteur puissant, joue un grand rôle dans les phénomènes d'oxydo-réductions. —

Ses rapports avec la thyroïde ne sont pas encore parfaitement élucidés, cependant n a constaté un rôle inhibiteur de la vitamine sur la thyroïde.

L'hypervitaminose donne une hypertrophie thyroïdienne légère (Mme Randouin, Morelli et Bronchi, Harris et Smith) avec indices d'hypofonctionnement.

L'hypovitaminose ou scorbut amène une stimulation fonctionnelle thyroïdienne-avant l'atrophie-avec diminution du glycogène hépatique (Fischbach et Terbuggen).

Expérimentalement de hautes doses de vitamine C neutralisent de faibles doses d'hormone thyréotrope et empêchent la diminution du glycogène hépatique chez l'animal soumis à cette hormone.

Cet arrêt n'aurait pas lieu si l'en emploie la thyroxine.

La vitamine C semble donc jouer un rôle indirect sur la thyroïde en agissant sur le glycogène hépatique.

Ce rôle serait peut être une inhibition de ferments. Collip et Henderson rapprochent la haute teneur du foie en vitamine C d'une substance antithyréotrope qui existerait dans ce même organe et dans la rate.

3. La vitamine B 1. —

Elle augmente le métabolisme basal: Dans l'avitaminose ou Béri-Béri on note une hypertrophie passagère, puis atrophie (Funk et Douglas, Verzar, Mac Carrison, Simonnet).

L'hypervitaminose B 1 ne semble donner aucun résultat (Elmer).

Les relations entre vit. B 1 et hormone thyroïdienne semblent indirectes. Peut-être se font-elles par l'intermédiaire de l'action opposée qu'elles exercent sur la fonction glycogénique du foie ou par l'intermédiaire de la cortine.

4. La vit. B 2 se différencie en P. P., B 2 et x. La vitamine B 2 est à la base du ferment respiratoire de Warburg qui joue un rôle essentiel dans les phénomènes d'oxydo-réductions.

Sa carence amène des troubles importants dont une chute, très nette, du métabolisme basal et un retentissement sur la croissance.

Elle est donc à rapprocher de la thyroxine.

5. La vitamine D.

Murray, en 1923, et Rosenkranz en 1931 avaient cru remarquer que l'obscurité amenait une hyperplasie thyroïdienne. Kenyon et Mayerson, en 1935, n'avaient pas retrouvé ces faits et n'avaient remarqué aucune modification de l'action des facteurs goitrigènes en fonction de la lumière ou de l'obscurité. —

Mac Carrison, en1935, trouve une accélération de l'apparition des thyroïdies chez des rats carencés en vit. A et C. soumis à la lumière. L'obscurité ne donne aucune modification.

Webster constate le même rôle des rayons U. V. sur les lapins nourris avec des choux.

L'hypervitaminose D augmente le métabolisme basal. (Deutsch, Reed, Struck). Thompson remarque que le régime rachitigène donne une hyperplasie diffuse chez le rat.

En somme la vitamine D à hautes doses donnerait une hyperplasie avec hyperthyroïdie puis hyperthyroïdie secondaire (Goormatigh).

6. La vitamine E.

Son grand rôle sur la reproduction (donc sur les glandes génitales) et sur l'hypophyse fait soupconner son importance.

Sa carence donne une hypoplasie. Elle agirait sur la thyroïde par l'intermédiaire de l'hypophyse et des glandes génitales.

En résumé nous voyons que
Vit. A. = Antagoniste
Vit. C. = Antagoniste
Vit. B1 = Synergique
Vit. B2 = Synergique
Vit. D = Synergique puis antagoniste

Toutes ces recherches qui demandent à être complétées montrent l'importance des interréactions entre Vitamines et Hormones.

Il semble qu'il existerait des systèmes de corrélation triangulaires entre 2 vitamines et 1 hormone ou 1 hormone et 2 vitamines.

Ces systèmes se présenteraient soit sous la forme d'un antagonisme, soit sous la forme d'une synergie (200).

Tels seraient:

Gl. thyroïde
Gl. Surrénales
↘ ↗ —— Vit. B 1

Gl. Thyroïde
Gl. génitales
↘ ↗ —— Vit. A

Vit. A
Vit. B 1
↘ ↗ —— Gl. thyroïde

X. — Facteurs glandulaires:

Nous avons suffisamment parlé du rôle des diverses glandes sur la thyroïde pour vouloir encore y revenir.

Cependant nous voulons encore signaler le rôle si important des glandes génitales sur l'installation et l'évolution des thyroïdies. —

1. Rôle de l'âge dans le déclanchement des thyroïdies.

Nos statistiques sont suffisamment éloquentes à ce sujet.

a) Si les nourrissons, qu'ils soient nourris au sein ou artificiellement présentent une nette immunité provisoire contre le goitre endémique, à partir de 2 ans nous voyons les pourcentages s'élever régulièrement jusqu'à la puberté, âge le plus atteint.

Nous constatons cependant que les cas les plus graves sont remarqués entre 8 et 11 ans.

Il serait intéressant de pouvoir élucider pourquoi les nourrissons sont réfractaires. — Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune explication.

Plusieurs auteurs affirment que le principe goitrigène existe dans le lait chez la mère. Pourquoi donc n'y-a-t-il pas une apparition aussi rapide de la thyroïdie endémique que chez l'enfant de 4 à 5 ans, qui arrive dans un pays goitrigène. Le principe serait-il affaibli par la mère ou aurait-il moins de prise sur la thyroïde du foetus ou du nouveau-né.

Au vu des nombreux cas de goitres congenitaux constatés chez les autochtones il est permis d'en douter.

b) Comme cela est classique nous avons pu constater le rôle important joué par la puberté ou la période pré-pubertaire.

Cependant il nous semble que nos enfants sont aussi particulièrement atteints dès la période scolaire et qu'à 8—10 ans en particulier le nombre de thyroïdies est déjà très élevé.

2. Bien que cela sorte du cadre de notre sujet, nous voulons signaler le rôle particulièrement important joué par les menstruations et surtout par la grossesse. Nombreuses sont les femmes goitreuses qui constatent une congestion passagère au niveau de leur thyroïdie à chaque période menstruelle.

La grossesse est le facteur dominant de la vie génitale de la femme. Elle joue aussi un rôle particulièrement net dans l'établissement des thyroïdies.

L'appel d'hormone particulièrement important dans cette période, s'il n'est pas compensé par un apport iodé suffisant, entraîne une hypertrophie.

Nous avons déjà dit que 23 des 29 mères D.P. citées étaient atteintes d'un goitre. —

Chez les Français nous n'avons trouvé aucune femme indemne sur 9 femmes enceintes ou allaitant et sur 28 jeunes femmes nous en décelons seulement 8 qui ne soient pas porteuses de thyroïdies. L'atteinte est en général légère, mais nous trouvons cependant 6 cas importants qui régresseront certes, mais ne disparaîtront certainement pas.

Une prophylaxie bien conduite eut évité cette atteinte inesthétique et peut être dangereuse pour la progéniture.

Nous ne parlons pas ici du rôle de la ménopause et de la fréquence des hyperthyroïdies à cette époque.

3. Rôle du sexe:

Si chez la plupart des auteurs le nombre de femmes atteintes par rapport aux hommes est très variable, tous sont d'accord pour donner la première place au sexe faible.

En zone de haute endémicité les écarts semblent être minces. —

En zone de faible endémicité ou dans les cas dits sporadiques, la prédominance des atteintes chez le sexe feminin est manifeste et varie de 1 à 5 à 1 à 40. —

Pour notre part il nous semble que pour les enfants et dans une région très thyréogène comme la nôtre, les chiffres sont les mêmes. Qu'il s'agisse de jeunes D.P. qu'il s'agisse de Français, nous voyons en effet que les pourcentages obtenus pour les deux sexes sont sensiblement égaux.

Ce n'est donc qu'après la puberté que les stimulus répétés de la vie génitale très intense de la femme amènent la fixation et l'accroissement des thyroïdies qui chez l'homme peuvent régresser ou disparaître.

La sédentarité, toute relative du reste, des femmes pourrait jouer aussi un rôle.

Plus souvent amené que la femme à quitter provisoirement ou définitivement son pays, l'homme pourrait ainsi se soustraire passagèrement à l'action du facteur goitrigène.

XI. — Facteurs associés.

Ainsi se clôt la longue liste, encore ouverte, des facteurs prédisposants des thyroïdies.

Dans la plupart des cas ces facteurs s'associent et interfèrent les uns sur les autres à tel point qu'il est bien souvent difficile d'indiquer quelle part revient à chaque élément.

B. FACTEUR DETERMINANT: Le facteur hydro-tellurique.

Dans l'antiquité, médecins Chinois, Arabes, Grecs, avaient déjà soupçonné l'importance de ce facteur.

„Ubi fontes, si qui diu bibat, struma accipit" écrivit Pline plus tard.

Au XVI^{ème} siècle Michel Ange raconte que pendant ses travaux à la Chapelle Sixtine, un goitre „aussi gros qu'un chat" lui est venu à cause de l'emploi de l'eau de la Lombardie.

Les recherches plus récentes de Mac Clelland, Chatin, Prévost et Maffoni, Rilliet s'ajoutant à de multiples observations ont permis de fixer le rôle du facteur hydro-tellurique qui depuis les, travaux des Bircher, de Mac Carrison, Gaylord, Répin etc... semble indéniable. Sans compter l'existence des fameuses fontaines de conscrits, ou des maisons à goitre (Dieterle et Eugster), les expériences naturelles constituées par les travaux d'adduction d'eau récemment réalisés ont permis de montrer que selon qu'une eau est goitrigène ou non on voit apparaître ou non des thyroïdies.
Le fait de remplacer une eau goitrigène par une eau saine est, à plus ou moins brève échéance, suivi de la disparition de l'endémie. —

Expérimentalement on put déclancher sur des animaux vivant dans une zone saine mais abreuvés d'une eau thyrogène, l'apparition de thyroïdies.

Inversement, des animaux habitant en zone goitrigène mais buvant une eau pure ne présentent aucune thyroïdie. —

En réalité ces faits, confirmés par la majorité des auteurs furent infirmés par quelques autres. Il semble en effet que le facteur alimentaire et la teneur des aliments en matières minérales doit entrer aussi en ligne de compte. Ces deux facteurs sont eux-mêmes évidemment indissociables du facteur géologique. —

Une fois acquise la certitude du rôle joué par l'eau, il devient nécessaire de déterminer la nature du facteur ainsi mis en jeu, et son mode d'action. L'eau n'étant que le vecteur quels étaient la substance chimique, le microbe, la toxine ou les propriétés physiques spéciales en cause.

I. — Nature du facteur hydro-tellurique:

1. Les substances chimiques:

Presque toutes les substances ont été successivement incriminées. Nous ne parlerons que pour mémoire des phosphates, des silicates, des sulfates, des carbonates, des chlorures, du fer, du cuivre, du bore, du brome etc. qui ont été mis en cause l'un après l'autre. —

Quelques corps dont l'étude nous semble particulièrement intéressante nous retiendrons un instant:

a) Le calcium entre autres a fait l'objet de multiples recherches. Son rôle nous semble un peu sous-estimé dans les théories modernes.

Si Boussingault avait déjà noté la prédominance des goitres sur les terrains calcaires, Saint Lager n'avait pas voulu admettre cette hypothèse. —

Les recherches expérimentales modernes sont venues rendre raison au premier auteur.

Le calcium, sous forme de carbonate, a été reconnu comme un puissant agent goitrigène. L'ébullition de l'eau, en précipitant le calcium, lui fait perdre tout pouvoir thyrogène (Répin, Piglini).

Mais bien vite on a noté les rapports importants qui relient les métabolismes du calcium et de l'iode.

Le rôle goitrigène du calcium est favorisé par une carence en iode (Sorour, Tarrabe, Helwig 201), cependant qu'un apport supplémentaire d'iode alimentaire contrecarre ce rôle (Mac Carrison et Modhawa (202) confirmés par Thompson en 1933).

Bien que ces résultats aient été infirmés par Levine, Remington et von Kolnitz (203) en 1933, Helwigg (204) en 1940, montre que non seulement ces carbonates mais aussi les chlorures présentent le même effet.

Le rôle indiscutable du calcium semle dû au fait que d'un excès de calcium découle une diminution du taux d'iode dans le sang, ce qui entraînerait l'hypertrophie thyroïdienne (Thompson).

Ainsi pour Sharpless (en 1943) le calcium ne pourrait être considéré en lui-même comme un agent goitrigène puisqu'il agit seulement sur l'iodémie (205). — Ses propriétés prédisposantes sont cependant indéniables dans certains cas. —

b) L'arsenic.

Lors de la troisième conférence internationale sur le goitre en 1938, le rôle de l'arsenic a été passé en revue par Scott (206). —

Effectivement les régions riches en arsenic comme la Styrie en Autriche, la Suède, certaines contrées de l'Argentine semblent présenter un taux d'endémicité particulièrement élevé.

Sharpless, en 1943, a contrôlé expérimentalement ces données. Les composés pentavalents seuls auraient pour lui un fort pouvoir thyrogène. Ce pouvoir serait proportionnel à la dose ingérée. Avec 0,005 % d'arsenic dans la ration alimentaire l'action serait insignifiante alors que 0,02 % amènerait des troubles hyperplasiques constants.

Comme pour le calcium, une dose d'iode — qui est chez le rat, le double de celle requise dans un régime normal — suffit à empêcher l'action de l'arsenic. —

Vu les quantités d'arsenic requises pour déterminer un goitre, proches des doses toxiques, il semble que ce facteur ne puisse jouer que rarement chez l'homme. —

L'arsenic ne peut ainsi jouer un rôle que dans les régions dépourvues d'iode.

c) Le Fluor.

Morchini, un Italien, fut le premier, au XIX siècle à signaler la présence de fluor dans une dent de mammouth.

Depuis, il a été établi que ce corps, le plus actif de la chimie, est un des éléments du corps humain (207, 208).

Sa proportion varie dans les organes et s'élève à mesure qu'en passe à des tissus de vitalité plus faible.

Il semble qu'il existe dans l'organisme un rapport Fluor/Phosphates qui subit peu de modifications (1/100 à 1/700).

On trouve la teneur la plus élevée en fluor dans l'émail dentaire (118 à 180 millgr par 100 gr de tissu sec).

Etudiant après Dean les altérations de la fluorose dentaire la manifestation la plus fréquente des fluoroses, C. Wilson fut amenée à constater, en 1939, la fréquence des cas de goitre dans les régions où la teneur en fluor du sous-sol et des eaux est élevée (au dessus de 0,5/1.000.000) (209, 210, 211).

Comparant des lésions dentaires de fluorose dans deux villages situés l'un dans une zone goitrigène, l'autre dans une région où l'endémie ne sévissait pas, elle constata:

	Enfants examinés	Fluorose dentaire	Pas de Fluorose dentaire
Région goitrigène	378	55	323
Région non goitrigène	103	0	103

Ces résultats correspondent aux recherches expérimentales qui ont montré l'apparition dans les fluoroses d'hypertrophie thyroïdienne (Pighini, Roholm, Houssay, Goldenberg).

Les altérations de l'émail dentaire d'une part, l'absence de caries d'autre part (le fluor à une dose optimum communiquant aux dents une résistance particulière) pouvant être employées comme un indice d'absorption de fluor (Wilson 212) nous avons essayé de retrouver ces signes chez nos DP.s.

En accord avec Kraft et May (213), qui, en 1937, ont trouvé en Allemagne une relation directe entre le teneur en fluor des eaux et le degré de l'endémie thyroïdienne, nous avons dès les premiers examens constaté chez nos DP.s un faible pourcentage de caries (40%) et des altérations dentaires spéciales. —

Ces altérations consistant en taches blanches opaques sur l'émail, taches brunes ne partant pas au grattage, se sont montrées à nous dans une grande proportion au niveau surtout des incisives.

Ces signes représentant la manifestation classique de la fluorose dentaire, nous étions prêt à en tirer les conclusions qui s'imposaient, quand, examinant les enfants de Montpon s/Isle, nous nous sommes rendu compte d'abord qu'ils présentaient encore moins de caries (17%) et qu'ensuite ils étaient eux aussi porteurs des mêmes modifications dentaires suspectes. —

Nous en avons conclu, soit que nous nous sommes trompés dans l'appréciation des signes, soit que d'autres facteurs interviennent que nous ne connaissons pas. Nous n'avons pu procéder aux recherches chimiques et géologiques nécessaires tant à Tettnang qu'à Montpon s/l'Isle, mais nous nous proposons de revenir plus tard sur cette question.

Bien que devant être encore éclarci le rôle du fluor semble donc intéressant tout au moins en tant que facteur prédisposant.

4. L'iode:

Le fait que la plupart des facteurs dont nous venons de parler ramènent le plus souvent au métabolisme de l'iode fait déjà prévoir le rôle particulièrement important que ce métalloide joue dans l'étiologie des thyroïdies.

Soupçonnée déjà par Coindet et surtout Boussingault, la relation scientifique unissant la carence iodée au goitre a été démontrée par les constatations de Prévost et Maffoni et les expériences de Chatin. —

Bien que soutenu par Marchand, Niepce et Fourcault, ce dernier vit ses conclusions solennellement infirmées par une commission de l'Académie de Médecine, comme nous l'avons déjà dit. Cet erreur, jointe à l'essai malheureux de prophylaxie iodée de Baillarger rejeta dans l'Oubli la théorie de la carence iodée.

Il fallut attendre la découverte de Baumann en 1895 pour que les chercheurs s'orientent à nouveau dans cette direction.

Au début de notre siècle Hunziker et Bayard furent les premiers à reprendre la vieille théorie de Chatin. Après les recherches sur la teneur en iode de l'eau, des aliments, du sol entreprises par von Fellenberg (214) en Suisse et Mac Clendon aux Etats Unis, Marine, Lenhart et Kimball, à l'aide de tablettes iodurées, et Eggenberger, avec le sel iodé, se firent les nouveaux promoteurs de la prophylaxie iodée.

Il est inutile de revenir sur les résultats bien connus auxquels aboutirent ces auteurs et les nombreux autres qui se joignirent à eux.

Le contenu en iode de l'eau, des aliments, du sol des régions goitrigènes, fut trouvé uniformément abaissé dans les régions goitrigènes. L'apport alimentaire iodé quotidien nécessaire à un fonctionnement thyroïdien normal fut situé aux environs de 50 y.

Par ailleurs la répartition géographique des zones pauvres en iode fut trouvée dans presque tous les cas superposable à celle de l'endémie thyroïdienne.

On remarqua aussi que dans le bilan iodé devaient intervenir non seulement l'eau, facteur local, mais aussi les aliments qui par leur origine lointaine peuvent avoir une teneur minérale fort différente et susceptible en cela de modifier les résultats. —

Des populations habitant des régions carencées en iode peuvent ainsi échapper à l'endémie si les aliments leur apportent une dose d'iode suffisante.

C'est le cas des peuples qui, quoique habitant à distance de la mer, se nourrissent essentiellement de poisson.

La voie respiratoire paraît secondaire en tant que facteur d'absorption, les quantités ainsi absorbées étant trop faibles. —

Des investigations nombreuses tentèrent de chercher une relation entre la présence ou l'absence d'iode et certaines formations géologiques.

Nous avons vu plus haut que les résultats ne furent pas concluants, des terrains d'origine diverses pouvant être en cause.

Pour appuyer ces constatations d'innombrables recherches, tant histologiques que physiologiques ou expérimentales, furent entreprises. Nous les avons exposées à leur place. —

Si de nombreux auteurs sont venus appuyer cette thèse, nombreux furent aussi ses détracteurs.

Plusieurs faits pouvaient évidemment paraître étonnants.

1. Pourquoi tous les habitants des zones goitrigènes ne sont-ils pas atteints?

2. Pourquoi la prophylaxie iodée n'entraîne-t-elle pas une disparition complète de l'endémie?

3. Pourquoi l'endémie subit-elle des alternatives (Klein)?

4. Pourquoi la thyroïde goitreuse contient-elle parfois plus d'iode que la glande normale (Greeimald, 1946, 215)?

5. Pourquoi trouve-t-en des goitres dans des régions manifestement iodées comme les régions côtières que nous avons citées? —

Tous les facteurs prédisposants que nous avons étudiés peuvent expliquer et servir à réfuter le premier argument.

Pour le second, il est facile de répondre que la prophylaxie doit être plus prolongée et porter sur plusieurs générations.

Le troisième est expliqué par les constatations de Fellenberg qui, dans une même région voit le taux de l'iode dans l'eau subir des fluctuations importantes, ou par des apports alimentaires variables. —

Le quatrième est expliqué par la physiologie, le goitre colloïde qui est en cause étant la forme la plus proche de celle de la glande normale, l'hyperplasie ne pouvant régresser.

Le dernier argument représente évidemment le point délicat.

En dehors des observations de Mac Carrison qui trouve des goitres chez des Hindous, habitant des zones riches en iode, on cite de nombreuses côtes ou anciens fonds de mer durement touchés par l'endémie.

Nous avons cherché pour nous faire une opinion à trouver un travail se rapportant à cette question. Nous n'avons trouvé que des ouvrages se référant à d'autres auteurs, mais aucune oeuvre originale.

Nous doutons fort dans ces conditions que des recherches systématiques de quelque ampleur aient été entreprises dans une de ces régions qui contiennent pourtant peut-être le secret de l'étiologie des thyroïdies.

Jacob (216) dans sa thèse traite du goitre chez le poulain côtier breton. Nous avouons ne pas être très convaincu par cette tumeur thyroïdienne grosse comme un oeuf qui est congénitale ou apparaît dans un délai de 15 jours à 6 mois, pour disparaître sans traitement en 1 à 2 ans. Il n'y a pas d'endémie chez les autres animaux ou chez l'homme dans la région.

Ces constatations nous semblent un peu minces pour en déduire que le goitre serait dû à un excès d'iode comme le fait l'auteur!

Nous n'avons pu à Tettnang procéder aux multiples recherches chimiques nécessaires. Cependant quelques résultats d'analyses nous ont été communiqués par le laboratoire d'Armée de Tubingen. Ils indiquent un net déficit iodé.

	La Chaux de fonds non-goitrigène	Signau goitrigene	Tettnang goitrigène
Eau y/litre	1,4	0,05	0,5
Pommes de terre y/kg	11,6	6,6	2

Si on les compare aux dosages obtenus par Fellenberg, on voit facilement que les chiffres de Tettnang coincident avec ceux de la région goitrigène de Signau.

Quoiqu'il en soit de l'iode en tant que facteur déterminant ce que de nombreux auteurs et en particulier le „Goiter Sub-Commitee of the Medical Research Council of Great Britain" ont soutenu encore tout récemment (217) — il est certain que l'iode reste le facteur princeps de l'étiologie des thyroïdies.

En effet tous les auteurs qui invoquent une autre cause sont obligés de reconnaître que le facteur qu'ils avancent n'agit sur la thyroïde que par l'intermédiaire du métabolisme iodé.

Soit qu'il y ait une surconsommation d'iode par un appel exagéré d'hormone thyroïdienne, soit qu'il y ait un mauvais emploi de l'iode, ingéré par ailleurs en quantité normale, les thyroïdies doivent être considérées comme une hypertrophie fonctionnelle compensatrice, consécutive à la raréfaction de la combinaison iodée et de l'hormone élaborée par la glande (218).

Une interprétation particulière est celle de Galli-Valerio, Messerli etc. qui voient dans l'iode un simple antidote qui contrarierait l'action due à des agents responsables de la naissance et du développement des goitres (219).

2. Facteur infectieux.

a) Après la découverte de Pasteur, d'innombrables recherches furent entreprises pour essayer de découvrir dans le goitre un agent microbien ou parasitaire spécifique: aucune n'aboutit à des conclusions satisfaisantes.

Cependant il nous semble bon de signaler le résultat des travaux entrepris depuis 1910 par Crotti (220) et portant sur plusieurs milliers de glandes thyroïdes. —

Cet auteur a retrouvé constamment dans ces goitres, prélevés aseptiquement, une grégarine, un spirille, un flagellé et un fungus.

Il a noté la présence des mêmes germes dans les eaux goitrigènes. Enfin l'inoculation de cultures lui a permis d'obtenir chez le chien des hypertrophies passagères au bout de 60 à 90 jours. — En 6 mois à 1 an ces tumeurs disparaissaient.

b) Toujours en rapport avec la thèse hydrique, nombre d'auteurs s'orientèrent en cherchant en dehors de la glande l'action du facteur déterminant. —

Toutes les recherches se tournèrent alors vers le tube digestif. Nous ne parlerons pas ici des infections rhino-pharyngiennes qui avaient pu être incriminées un instant (221).

Trois auteurs se sont particulièrement attachés, suivis par une foule d'autres chercheurs à démontrer l'origine toxi-infectieuse des goitres: Mac Carrison aux Indes, Galli-Valerio et Messerli en Suisse.

Le goitre pour eux serait dû à l'action des microbes intestinaux spécifiques ou non agissant en eux-mêmes, ou par l'intermédiaire de leurs toxines.

Les aliments, mais surtout l'eau de boisson seraient les vecteurs de ces micro-organismes qui agiraient soit en créant une demande exagérée d'hormone thyroïdienne, soit en empêchant l'utilisation de l'iode ingéré.

Après que Eiselsberg, en 1901, eût soupçonné l'existence d'un microorganisme vivant dans la terre et se propageant par l'eau, Mac Carrison, en 1905, (222) aux Indes, fit les premières constatations qui devaient lui permettre d'émettre la théorie toxi-infectieuse. Des villages situés au bord d'un même ruisseau présentaient des pourcentages de goitre croissant régulièrement à mesure qu'on descendait le courant.

L'administration d'un filtrat de cette eau détermine dans de grandes proportions chez un groupe de jeunes gens, l'apparition d'hypertrophie. Un deuxième groupe qui a ingéré le même breuvage, mais bouilli ne contracte pas de goitre. Carrison en conclut à l'existence dans l'eau d'un agent déterminant infectieux. Confirmé par Bircher il montre que si l'on filtre l'eau polluée sur une bougie Berkefeld le filtrat perd son pouvoir, mais non le résidu.

Marine et Lenhart puis Gaylord purent reproduire ces mêmes phénomènes en expérimentant sur des truites vivant dans des bassins superposés. Dans le 1er bassin 3% de goitreuses, dans le dernier 84%.

Le produit de grattage du bassin communique au chien une hypertrophie thyroïdienne.

Bircher, Sasaki, Mac Carrison déterminent des thyroïdies chez le rat chez la chèvre avec de l'eau souillée par les déjections de goitreux ou par des cultures aérobies ou anaérobies de germes intestinaux de goitreux.

Qu'il s'agisse des hommes, qu'il s'agisse des animaux, de faibles doses d'antiseptique suffisent à empêcher les troubles (salol, iode, etc.) Ainsi il semblait qu'un agent infectieux, susceptible d'être tué par l'ébullition existait dans les eaux goitrigènes.

Quel était cet agent?

Malgré toutes ses tentatives, Répin n'avait pu isoler aucun germe des sources goitrigènes.

D'autre part, si certains auteurs purent reproduire le goitre dans des zones saines avec de l'eau venant des régions goitrigènes d'autres ne purent réussir. De même vit-on se développer des thyroïdies chez des animaux abreuvés d'eau pure, mais vivant en zone goitrigène.

On conclut de ce fait que les aliments par leur teneur en matières minérales et en iode en particulier étaient capables de tenir en échec le micro-organisme responsable. D'autre part ils pouvaient être le vecteur de cet agent.

Le germe en cause était-il spécifique?

Favraut, en 1919, crut avoir isolé un coli atypique dont la toxine aurait été en cause.

Turcu en 1931 isole un bacille du colon qui est agglutiné par le sérum de 62% des goitreux.

Borrel, Boetz et Freisz constatent que 90% des goitreux sont atteints de parasites intestinaux alors que l'ensemble des enfants montre 25% de parasités.

La plupart des auteurs pensent plutôt à une série de germes (Galli-Valerio, Messerli, Carrison, Klinger).

Carrison a montré que sur deux groupes de rats nourris dans les mêmes conditions, le poids moyen des thyroïdes du groupe élevé dans de bonnes conditions d'hygiène est de 6 gr 69.

Dans le second groupe, dont la cage est souillée de déjections et de déchets d'aliments il atteint 22 gr 27.

Si les rats au lieu d'avoir une ration alimentaire normale recoivent un supplément, formé en l'occurence par du lait, aucun des deux groupes ne présente d'hypertrophie.

	% de goitres	Poids des thyroides
Régime normal Bonne hygiène	0,0	8,1
Régime normal Mauvaise hygiène	56,2	16,7
Régime antigoitrigène Bonne hygiène	0,0	8,2
Régime antigoitrigène Mauvaise hygiène	0,0	8,6

L'alimentation joue donc un grand rôle. Carrison a aussi montré ce rôle en soumettant des rats à un régime normal accompagné d'eau pure, ou d'eau souillée et à un régime goitrigène à base de choux; il constate:

	% de goitres
Régime normal + H_2O distillée	0
Régime normal + eau souillée	8,3
Régime goitrigène + H_2O distillée	38,9
Régime goitrigène + eau souillée	88,9

Quel est le mode d'action de cet agent?

Pour les uns, les microbes agiraient par leurs toxines dont la neutralisation nécessiterait un travail supplémentaire de la thyroxine.

Pour d'autres, les microbes en cause absorberaient l'iode ingéré dont l'organisme a besoin (Carrison, Klinger).

Pour d'autres (Harries, Messerli) ils agiraient en décomposant un acide aminé essentiel, le tryptophane, en indol et scatol.

Pour combattre l'action du micro-organisme déterminant l'emploi de l'iode est donc toujours recommandé mais surtout celui des antiseptiques intestinaux. —

Messerli veut faire jouer un rôle important à la stase et à la ptose intestinale qu'il dit remarquer fréquemment chez des goitreux en opposition à la diarrhée des hyperthyroïdiens. Il aurait obtenu de bons résultats en employant des purgatifs. Cette théorie, quoique séduisante par certains aspects nous semble cependant difficile à soutenir en raison de nombreuses objections qu'on peut lui opposer.

Qu'elle puisse jouer comme facteur prédisposant nous semble indéniable.

Son acceptation en tant que facteur déterminant est plus risquée.

Dans la région de Tettnang nous avons constaté une atteinte particulièrement grave de parasites intestinaux.

L'habitude d'arroser constamment les champs et les herbages de purin pourrait bien être à l'origine de ces parasites.

Aucun signe de constipation particulier n'a été remarqué, par contre, ni de configuration spéciale du ventre des enfants.

3. Propriétés physiques de l'eau et du sol.

Répin, en 1908, émit l'hypothèse que le problème du goitre était en rapport avec une radioactivité spéciale de l'eau.

Examinant des sources de Maurienne et du Briançonnais il trouva les manifestations d'une radioactivité certaine, mais pas supérieure à celle des sources dites minérales.

Poussant plus loin ses investigations, il remarqua que les zones goitrigènes coincidaient avec les zones de fracture de l'écorce terrestre, donc avec l'émergence des sources minérales. Ces régions étant aussi particulièrement riches en calcium, il crut un instant pouvoir trouver là la clé du problème. En vérité il fut obligé d'abandonner bientôt sa théorie.

Pour Lang, le contenu de la terre et de l'air en radium joue un rôle ainsi que pour Hesse et Bircher et Pighini.

Pour Höjer il s'agirait de facteurs physiques inconnus.

Pfaundler soutient la thèse pétrographique selon laquelle l'état de décomposition du sol doit être pris en considération. Les sols riches en grès et en granit seraient ainsi plus dangereux que les roches de chaux pure, les moraines plus à redouter que les rochers solides ou le sable.

Une autre hypothèse va encore plus loin et incrimine les émanations venant de cailloutis des terrains primitifs.

Ces émanations seraient dangereuses dans les maisons mal protégées du sol.

Marchesa (223) a repris le problème expérimentalement en 1937. Abreuvant des rats avec de l'eau radioactive il constate une nette hypertrophie des thyroïdes comparativement à celles d'un groupe témoin.

Cette théorie mérite des recherches et peut représenter l'avenir de la question.

Nous avions voulu entreprendre une série d'expériences à Tettnang. L'impossibilité de nous procurer une chambre d'ionisation a tôt interrompu nos velléités.

4. Enfin de nombreux auteurs, avec Danielopolu, pensent que la multiplicité des causes possibles ne fait que démontrer que le véritable facteur déterminant reste encore inconnu.

Ce facteur dont l'eau, les aliments et sans doute le sol seraient les vecteurs agirait sur la glande en créant le stimulus qui va déséquilibrer le cercle thyro-végétatif normal et troubler le métabolisme iodé.

Accessoirement tous les facteurs cités précédemment pourraient favoriser ou amplifier son action.

II. — Mode d'action du facteur déterminant.

Nous nous sommes suffisamment attardés sur le mécanisme de l'action de chacun des facteurs pur vouloir encore y revenir ici. Un point reste encore à fixer: le délai d'apparition des thyroïdies.

Ce délai est éminemment variable. Cependant il semble que sa limite inférieure puisse être fixée à quelques mois.

Avec Mac Carrison nous avons vu des cas survenus en 1 à 2 mois.

En dehors de ces cas précoces, il semble que la majorité des cas apparaisse en 3 à 5 mois. —

IV^ème PARTIE

CHAPITRE I

Importance sociale

I. — Dans le Kreis de Tettnang: a) Parmi les enfants DP.s:

Enfants du sexe Masculin Tableau IV

Age des enfants examinés	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hyper-trophie	Hypertrophie				% des cas anormaux
			+	++	+++	++++	
1	18	16		1		1	11,1
2	19	13	4	1	1		31,6
3	13	2	5	3	2	1	84,6
4	13	4	7	2			69,2
5	8	3	2	2	1		62,5
6	4		1	2	1		100
7	10		5	3	1	1	100
8	5	1	3		1		80
9	2		1		1		100
10	8		4	3	1		100
11	6		4	1	1		100
12	7	1	2	2	2		85,7
13	1		1				100
14	3		2		1		100
15	3		1		2		100
16	3		1	2			100
Total	123	40	43	22	15	3	
%		32,5	34,9	17,8	12,1	2,4	67,4

Enfants du sexe féminin Tettnang Tableau V

1	11	10	1				9
2	23	15	2	5	1		34,7
3	9	5	2	1	1		44,4
4	19	5	6	6	2		73,6
5	10	1	5	3	1		90
6	6		3	3			100
7	8		5	2	1		100
8	6	1	2	2	1		83,3
9	6	1	2	3			83,3
10	4	1	2			1	75
11	5	1	1		3		80
12	3			1	1	1	100
13	6		1	3	1	1	100
14	2		2				100
15	2		1	1			100
16	2		1	1			100
Total	122	40	36	31	12	3	67,2
%		32,7	29,5	25,4	9,8	2,5	

Enfants de Tettnang

Tableau récapitulatif

	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hypertrophie	Hypertrophie				% des cas examinés
			+	++	+++	++++	
garcons	123	40	43	22	15	3	67,4
filles	122	40	36	31	12	3	67,2
Total	245	80	79	43	27	6	
%		32,9	32,2	21,6	11	2,4	67,3

Tableau VI

Dans les tableaux IV, V VI nous résumons l'ensemble de nos constatations dans la population infantile DP. du Kreis. Ainsi ces enfants, arrivés en zone goitrigène depuis moins de 5 ans sont atteints dans la proportion de 67%. Encore avons nous fait entrer dans notre statistique les enfants de 1,2 et 3 ans qui jouissent d'une immunité temporaire.

Si pour comparer aux chiffres obtenus à Montpon s/l'Isle nous éliminons ces cas nous obtenons les résultats suivants:

	Nombre d'enfants de 4 a 15 ans examinés	Pas d'hypertrophie	Hypertrophie				% des cas examinés
			+	++	+++	++++	
Tettnang	147	19	63	39	22	4	
%		12,9	42,8	26,5	14,9	2,7	87
Montpon s/Isle	368	311	44	10	2	1	
%		84,5	11,9	2,7	0,5	0,2	15,4

Tableau VII

87% des Enfants DP.s de 4 à 15 ans sont donc atteints, alors que 15,4% des enfants de Montpon présentent une anomalie.

En considérant ce tableau comparatif on voit aussi que, si l'hypertrophie $^{+}$ est dans le rapport de 1 à 4, l'Hypertrophie $^{++}$ est dans le rapport 1 à 10, l'hypertrophie $^{+++}$ dans le rapport 1 à 30, et l'hypertrophie $^{++++}$ dans le rapport 1 à 15.

Ainsi les cas légers sont proportionnellement bien plus nombreux à Montpon qu'à Tettnang. (77,2% contre 44,5%.)

Si au maximum nous admettons que les cas de Montpon s/l'Isle sont physiologiques, il est logique de penser qu'environ la même proportion de cas peut être physiologique à Tettnang.

Il n'en résulterait pas moins un pourcentage de 70% d'enfants atteints par l'endémie. Et encore reste t-il à démontrer que les cas de Montpon sont tous physiologiques.

Si même nous ne tenons pas compte des cas étiquetés $^{+}$, nous voyons qu'il reste à Montpon 3,4% contre 44,1% à Tettnang.

b) Parmi les enfants Francais:

Amené à examiner quelques uns des enfants Francais résidant dans le Kreis, nous avons été obligé d'admettre que ces enfants, loin de présenter une certaine résistance à l'endémie, comme nous le supposions semblaient particulièrement atteints.

Le tableau suivant résume nos constatations. —

Enfants Francais de Tettnang

Age des enfants examinés	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hypertrophie	Hypertrophie				% des cas examinés
			+	++	+++	++++	
1	9	8	1				11,1
2	4	3				1	25
3	5	2	1	2			60
4	8	2	2	2	1	1	75
5	10	4	4	2			60
6	18	6	4	6	2		60
7	11	7	2		1	1	36,3
8	18	8	3	1	4	2	55,5
9	6	2		1	1	2	66,6
10	5	2	1	1		1	60
11	3				2	1	100
12	7	2	2	2	1		71,4
13	3	1	1			1	66,6
14	3		1	1		1	100
15	1		1				100
16	1		1				100
Total	112	47	24	18	12	11	
%		41,9	21,4	16	10,7	9,8	58

Tableau VIII

La répartition des cas est sensiblement éoale dans les deux sexes comme le montrent les tableaux suivants:

Enfants Francais — Sexe feminin

Age des enfants	Nombre d'enfants examinés	Pas d'hyper-trophie	Hypertrophie				% des cas examinés
			+	++	+++	++++	
1	5	4	1				20
2	2	2					0
3	2	1		1			50
4	3	1	2				66,6
5	4	1	2	1			75
6	9	3	2	2	2		66,6
7	4	2	1			1	50
8	7	3		1	1	2	57
9	2	1				1	50
10	3	1		1		1	66,6
11	2				1	1	100
12	3	2		1			33
13	3	1	1			1	50
14	3		1	1		1	100
15	1		1				100
16	1		1				100
Total	54	22	12	8	4	8	
%		40,7	22,2	14,8	7,4	14,8	59,2

Tableau IX

Enfants Francais — Sexe masculin

1	4	4					0
2	2	1				1	50
3	3	1	1	1		1	66,6
4	5	1		2	1	1	80
5	6	3	2	1			50
6	9	3	2	4			66,6
7	7	5	1		1		28,5
8	11	5	3		3	1	54,5
9	4	1		1	1		75
10	2	1	1				50
11	1				1		100
12	4		2	1	1		100
Total	58	25	12	10	8	3	
%		43	20,7	17,2	13,8	5,1	57

Tableau X

Plusieurs constatations sont intéressantes:

1. Si nous supprimons de notre statistique les enfants de 1,2 et 3 ans nous obtenons:

Enfants Francais de 4—16 ans

	Nombre d'enfants de 4 à 16	Pas d'hypertrophie	Hypertrophie				% de cas examinés
			+	++	+++	++++	
garçons	49	19	11	9	8	2	60,1
%		38,7	22,4	18,3	16,3	4	
filles	45	15	11	7	4	8	66,6
%		33,5	24,4	15,5	8,8	17,7	
Total	94	34	22	16	12	10	
%		36.1	23,3	17	12,7	10,6	63,8

Tableau XI

Le pourcentage des cas parmi ces enfants bien qu'important est donc inférieur à celui que nous avons trouvé chez les enfants DP.s.

2. Si comme nous l'avons fait pour les DP.s nous envisageons le pourcentage des cas $^{++}$, $^{+++}$, $^{++++}$, nous voyons que nous obtenons pour les petits Francais: 40,4% contre 44,1% pour les DP.s.

3. Aussi il semble que si le pourcentage des cas est encore plus faible chez les Francais, les formes à grosses déformations sont proportionnellement plus nombreuses.

Les plus gros goitres que nous avons eus à examiner ont été trouvés chez les petits Francais tel ce goitre gros comme une mandarine, chez un garçon de 4 ans, en Allemagne depuis 6 mois.

4. Tous ces signes nous permettent de redouter qu'au cours des années à venir les cas de goitre chez les petits Francais ne rattrappent et même ne dépassent en nombre et en gravité les pourcentages atteints chez les DP.s.

II. — Dans l'ensemble de la Zone Française d'Occupation l'endémie semble exercer ses ravages. Nous donnons ici les résultats de l'enquête entreprise dans toute la zone par les médecins UNRRA. Nous avons déjà, au sujet de cette statistique fait les réserves qui s'imposent à notre avis. Si l'on tient compte du fait, établi, que nos confères n'ont envisagé que les cas que nous étiquetons $^{+++}$ et $^{++++}$, on voit que leurs pourcentages sont bien proches des nôtres. Si l'endémie n'atteint pas partout la même ampleur que dans notre région, elle n'en demeure pas moins sévère. Si d'autre part on examine ces résultats en fonction de leur répartition géographique, on se rend compte que peu de régions de la Zone Française sont indemnes de thyroïdies.

Ces données coïncident du reste parfaitement avec les données classiques sur la répartition de l'endémie goitreuse que nous avons déjà exposées.

STATISTIQUES DE L'UNRRA

TEAM DE:	0—10 ans			10—18 ans			Total		
	Enfants examinés	Goitres	%	Enfants examinés	Goitres	%	Enfants examinés	Goitres	%
ZONE SUD									
Calw	49	1	2,0	23	3	13,1	72	4	5,6
Ehingen	122	5	4,1	68	10	14,8	190	15	7,9
Munsingen	57	1	1,7	20	2	10,0	77	3	3,9
Leutkirch	131	7	5,3	45	5	11,1	176	32	18,1
Lindau	100	5	5,0	105	23	21,9	205	28	13,1
Saulgau	50	?	?	23	3	13.0	73	3	4,1
Uberlingen	110	6	5,4	51	27	52,9	161	33	20,5
Villingen	82	1	1,2	18	3	16,6	100	4	4,0
Constance	134	3	2,2	42	1	2,2	176	4	2,2
Emmendingen	120	28	23,3	28	5	17,9	148	33	22,2
Fribourg	202	8	4,0	53	3	6,0	255	11	4,3
Gutach	171	1	0,6	46	2	4,3	217	3	1,3
Lörrach	133	2	1,4	50	6	12,2	183	8	4,4
Müllheim	125	1	0,8	109	6	5,5	234	7	3,0
Tettnang	207	129	62,3	42	40	92,9	249	169	67,9
Wangen	?	?	?	120	4	3,3	120	4	3,3
Ebingen	123	?	?	21	?	?	144	?	?
Rottweil	347	8	2,3	140	14	10,1	487	68	13,9
Total	2263	206	9,5	1004	157	15,6	3267	429	13,1
ZONE NORD									
Landsthal	414	9	2,2	113	20	17,7	527	29	5,5
Gniezno							373	—	—
Niederlahnstein							282	—	—
Trèves							331	2	0,6
Total							1513	31	2,04

Tableau XII

III. — En France:

Aucune statistique générale récente ne vient nous renseigner sur l'état actuel de l'endémie.

Il y a un siècle 500.000 goitreux avaient été dénombrés. Il n'est pas sûr que ce chiffre ait diminué depuis. En effet, l'endémie, tout en devenant moins dense semble s'être géographiquement étendue. Si le nombre de cas sévères a indiscutablement régressé, celui des formes légères semble avoir peu diminué. Depuis la guerre, divers auteurs ont même signalé une nette extension dans différentes régions jusque là indemnes (164).

En rapport avec la diminution des cas graves, les complications purement héréditaires des thyroïdies — nous voulons parler surtout du crétinisme et des affections para-goitreuses sont devenues beaucoup moins fréquentes.

VI. — Dans le monde:

Aucune enquête systématique n'ayant été entreprise sur le plan mondial, il est impossible de donner même approximativement le nombre des cas de goitre.

Certains auteurs ont prétendu que 1/4 des habitants du globe est atteint par l'endémie et qu'environ 5 % de ceux-là soit 15 à 20 millions sont atteints de goitres nettement visibles (Eggenberger). Il semble que ces chiffres, surtout pour le second, n'ont rien d'exagéré.

Ce goitre constitue donc un des problèmes sociaux les plus importants. Moins que l'atteinte d'une glande ou la déformation inesthétique du cou, ce goitre constitue en effet la traduction d'une atteinte profonde et générale de l'organisme. Et ce sont ses suites lointaines myxoedème, crétinisme, surdi-mutité, nanisme, qui, sans compter la Basedowification, la cancérisation et surtout l'atteinte lente mais sûre des qualités physiques et intellectuelles de la race, représentent les conséquences les plus graves de cette endémie.

Lorsqu'en pense que cette affection est certainement une des plus faciles à prévenir on comprend malaisément que les nations n'aient pas encore entrepris une croisade générale contre ce fléau. — D'autant que si l'on compare le prix de revient de cette campagne à celui des soins nécessités par goitreux et crétins, on se rend compte, qu'en faisant oeuvre charitables les nations auraient aussi fait une affaire profitable.

CHAPITRE II

TRAITEMENT

Quelle que soit l'étiologie admise tous les auteurs sont d'accord pour reconnaitre que le „medicament anti-goitreux" est: l'iode.

Toutes les autres mesures, de la désinfection intestinale à l'amélioration du niveau alimentaire ou hygiénique ne sont que des adjuvants qui aboutissent du reste pour la plupart à l'augmentation de l'ingestion d'iode ou à la meilleure utilisation de la quantite absorbée.

Seuls peuvent encore prêter à discussion les doses nécessaires, le mode d'ingestion le plus facile, les accidents dus à l'absorption.

1. Doses d'iode nécessaires:

Depuis les travaux de Bayard, Hunziker, Wirth, confirmés par les recherches très précises de Fellenberg, on pense qu'une ingestion quotidienne d'iode de 40 à 100 y est suffisante pour prévenir l'apparition des goitres.

De nombreux auteurs ont montré que les résultats obtenus ne sont pas meilleurs si la dose est plus élevée.

Personnellement nous n'avons pas remarqué de grosses différences entre deux groupes de 300 personnes.

Au premier groupe nous avons donné du sel iodé normal, à 5 mgr. d'I K par kg du 15/11/46 au 9/4/47.

Au deuxième groupe 5 gouttes de Lugol par jour (I = 1 gr., I K = 2 gr., Eau 20 gr.) une semaine sur deux. —

Le premier groupe a donc absorbé environ 5 mmgr. d'iode contre 1 gr., 8 au second.

Les résultats ont été sensiblement égaux comme nous le montrerons par la suite.

2. Mode d'ingestion.

Diverses méthodes ont été préconisées. Elles sont différentes selon les cas.

Au point de vue curatif: le Lugol, les solutions iodurées, les pommades iodo-iodurées sont d'un emploi facile

Au point de vue prophylactique sont usités sel iodé d'une part, comprimés iodés ou iodurés d'autre part.

La voie pulmonaire employée au moyen de flacons d'iode ouverts dans des salles de classe ou de sachets individuels attachés autour du cou est abandonnée car incontrôlable et par la même dangereuse.

3. Les accidents dus à l'iode:

Décrits pour la première fois par Kocher-Harstock de Cleveland ils paraissent avoir été bien exagérés. — L'infirmation des découvertes de Chatin par un tribunal de l'Académie de Médecine et les tentatives

malheureuses de prophylaxie iodée de Baillarger et Boussingault (quantité d'iode trop importante) avaient rejeté dans l'oubli pour ¾ de siècle le seul moyen d'arrêter l'endémie goitreuse.

L'attribution gratuite à l'iode de tous les syndromes de Basedowification secondaire a réussi à semer le doute et la crainte dans de nombreux esprits profanes et même médicaux.

La réalité est que-avec ou sans iode-une certaine proportion de goitreux évolue vers la Basedowification secondaire comme on le constate chez les thyroïdiens non traités.

L'iode Basedow existe, sans doute, mais n'a jamais été causé par les doses minimes d'iode requises par la prophylaxie.

De Quervain, en 1926, présente à la Commission Suisse un rapport imputant à l'iode 265 cas de Basedow sur 457 cas constatés.

Sur ce nombre, aucun cas n'a pu être imputé au sel iodé, mais tous sont dus à des préparations iodées diverses.

Danielopolu sur 1123 cas de goitres normo ou hyperthyroïdiens traités avec des doses d'iode variant de 16 millgr. à 668 millgr. en 3 mois ne constate aucun cas d'hyperthyroïdisation en dehors de 5 hypertyroïdiens qui n'ont pas supporté l'iode. Sur les 600 DP.s traités comme nous l'avons dit plus haut, nous n'avons constaté aucun signe d'hyperthyroïdisme ni même d'intolérance.

A la conférence de Berne, en 1927, Wagner von Jauregg, Muggia et Silberschmidt ont conclu à la valeur du traitement iodé et à son inocuité.

Depuis que Plummer, universellement suivi, a repris l'erreur classique de Trousseau et appliqué le traitement iodé intensif au Basedow, on comprend mal, du reste, la possibilité de l'éventualité du Basedow iodique dans la limite des doses prophylactiques.

Aucun pays n'a offert autant de résistance à la médication iodée que l'Allemagne. Les divers médecins que nous avons pu interroger lorsqu'ils n'ont point insouciamment haussé les épaules au sujet-pour eux dépourvu d'intérêt médical. — des goitres — nous ont parlé à mi-voix du rôle si dangereux de l'iode: ils n'ont pu par contre nous fournir aucune observation précise.

Dans le cas particulier des enfants, leur tolérance à l'iode manifestement plus élevée que celle des adultes réduit à néant les possibilités de Basedowification.

Le traitement doit être envisagé sous ses deux grands aspects: Curatif et préventif.

Traitement curatif

1. Nous ne traiterons pas ici des gros goitres pour lesquels chirurgie, radiothérapie, électrothérapie se partagent les faveurs. —

Pour ces formes anciennes, l'iode nous semble contre-indiqué, car il ne peut amener d'amélioration notable, l'hyperplasie étant depuis longtemps acquise.

Pour les formes moyennes, les moyens physiothérapiques nous semblent devoir être tentés en premier.

Au cas d'échec il faut immédiatement passer la main au chirurgien, avant que les processus dégénératifs et adhésifs n'aient rendu l'intervention difficile et dangereuse.

2. Pour les formes de début qui nous intéressent, il nous faut distinguer deux cas selon l'âge du goitre.

Chez les petits Francais (goitre de 2 ans au plus) nous avons employé le Lugol faible (I = 1 gr, I. K = 2 grs, Eau 100 gr).

Les résultats ont été excellents et même spectaculaires à la dose de 1 goutte tous les 2 jours. (Soit 1 millgr. tous les deux jours) En 3 somaines nous avons vu disparaître complètement des goitres étiquetés $^{+++}$ et $^{+++}$. Par la suite, une cure d'une semaine chaque mois prévient le retour du goitre.

Chez les petits DP's (goitre de 4,5,6 ans).

Nous avons déjà dit que nous avons distingué trois groupes:

1. Un groupe témoin.
2. Un groupe qui a reçu du sel iodé (5 millgr. d'iode en 5 mois).
3. Un groupe qui a reçu du Lugol fort (5 gouttes par jour une semaine sur deux, soit 1 gr. 8 d'iode en mois).

Du 15/11/1946 au 9/4/1947 le groupe témoin ne présente pas de changements notables sauf chez les enfants très jeunes, jusque là indemnes chez lesquels apparaît l'hypertrophie. On note cependant une légère tendance générale à l'accroissement.

Dans les autres groupes, constatations sembables. Dans 20% des cas, on constate une légère diminution du goitre qui ne va jamais, sauf 2 exceptions, jusqu'à la disparition. En général, la diminution est d'un degré de notre classification. Les goitres $^{++}$ devenant $^{+}$, $^{+++}$ devenant $^{++}$, etc.

En somme, ces formes réagissent peu à la médication. Par contre, on ne note pas de tendance à l'accroissement.

Ainsi le goitre des jeunes Francais réagit spectaculairement alors que le goitre des petits DP's n'est que peu modifié par des doses d'iode supérieures.

Nous attribuons la différence de réaction à l'âge différent des goitres.

Le goitre diffus, mou, primaire, du petit Francais n'a atteint que le stade hypertrophie. Dans le goitre ferme, qui tend souvent déjà vers la forme nodulaire du petit DP, le stade hyperplasique, acquis, empêche toute possibilité de retour à la normale.

Le traitement iodé dans ce dernier cas se traduit par une légère diminution de volume en rapport avec un raffermissement sensible de la glande. Tout goitre traité par l'iode présente une consistance bien particulière. On a l'impression que la glande s'est en quelque sorte contractée (ce mot étant pris dans son sens large).

Peut être peut-on expliquer ce fait, qu'on constate dans 50% des cas, en pensant que l'iode supprime un élément congestif surajouté ou influe seulement sur l'élément hypertrophie.

Traitement prophylactique:

Peut être réalisé sur différents plans:

1. Individuel:

L'iode sous ses diverses formes et sous contrôle médical pourra être donné aux doses de 1 à 2 millgr. par semaine.

Chez les femmes enceintes ce traitement nous semble indispensable après ce que nous avons dit des troubles dus aux goitres.

Les tablettes adoptées en Angleterre nous semblent idéales.

Vit. A 4000 U. I
Vit. D 800 U. I
Phosphate de Na et de Ca — 230 millgr.
I. K. 0, millgr., 13

Elles sont distribuées non seulement dans les régions goitrigènes, mais dans tout le pays à raison d'une par semaine.

2. Régional:

Le sel nous semble pour une campagne de quelque ampleur être le vecteur idéal.

Après un essai malheureux au milieu du siècle dernier en France, la méthode fut reprise à notre époque après les travaux déjà cités de Fellenberg.

La dose habituelle d'iodure de potassium admise varie selon les pays:

Pologne, Allemagne, Suisse } 1 pour 200 000

Italie, Hollande, Angleterre } 1 pour 100 000

Nouvelle Zélande 1 pour 20 000

Canada, Etats Unis } 1 pour 10 000

Personnellement, nous pensons que la proportion de 1/50 000 (soit 20 millgr. par kg) telle qu'elle a été admise dans le sel de table, en Angleterre, est la meilleure. En effet, si l'on table sur une consommation journalière de 10 gr. de sel la quantité d'iode absorbée théoriquement est de 200 y.

Si l'on tient compte des difficultés à obtenir une bonne répartition de l'iodure de potassium dans le sel, des pertes dues à l'emballage, au stockage, on voit que cette dose est juste suffisante à couvrir les besoins de l'organisme. —

D'autre part, l'iode ne pouvant, à cette concentration, donner aucun trouble, ce sel à l'exclusion de tout autre doit être mis à la disposition des habitants.

Il suffit de voir la différence des résultats obtenus en Suisse dans les cantons ou le sel iodé est obligatoire et ceux où son emploi est

facultatif pour juger de la nécessité de cette obligation.

Récemment, Kimball a recommandé avec l'appui des autorités médicales Américaines, l'administration à la population de tous les Etats-Unis d'un sel iodé à 1/10 000.

3. Prophylaxie dans les collectivités: Nous voulons surtout parler ici des enfants des écoles. Cette méthode n'est qu'un pis-aller à côté de l'administration systématique de sel iodé. Ici, les pilules, sucrées ou non, d'iodure de potassium nous semblent les meilleures.

En Suisse, on a employé l'iodostarine à 1 millgr., une fois par semaine.

Sans atteindre les doses proposées par Marine et Kendall (20 cgr. pendant 10 jours consécutifs deux fois par an) nous croyons que le juste milieu se situe à 1 comprimé d'iodure de potassium deux fois par semaine.

En résumé:

L'iode est le seul moyen de combattre l'endémie goitreuse.

En accord avec les données classiques, nous avons pu constater que l'iode joue un rôle curatif indiscutable dans les goitres récents chez l'enfant.

Nous conseillons l'emploi préventif généralisé de sel iodé contenant 20 millgr. d'iodure de potassium par kg.

A défaut de cette prophylaxie, les enfants recevront deux fois par semaine un comprimé dosé à 1 millgr. d'I. K.

La distribution sera faite à l'école par les soins du maitre d'école. L'enfant devra être contrôlé médicalement.

Les femmes enceintes recevront la même dose ainsi que les enfants ne fréquentant pas encore l'école.

Des séjours en France, dans des régions côtières, seront particulièrement recommandés.

Les améliorations hygiéniques, toujours utiles, nous semblent dans le cas présent jour un rôle secondaire.

CONCLUSION

Les thyroïdies endémiques sont donc des affections particulièrement graves et fréquentes.

Répandues dans le monde entier, elles représentent une des plus grandes causes de déchéance humaine par leur atteinte profonde de la race.

Favorisées par de multiples agents, elles sont dues soit à une carence iodée, soit à l'atteinte d'un facteur déterminant inconnu qui trouble le métabolisme thyroïdien.

S'il ne représente pas le primum movens de cette atteinte l'iode n'en reste pas moins l'élément princeps.

Quoique commençant à s'intéresser fortement à ce problème les peuples n'ont pas encore entrepris la croisade générale mondiale qui pourrait les débarasser de ce fléau.

Dans la Zone Française d'Occupation d'Allemagne plus particulièrement, de nombreux DP.s et de nombreux Français sont venus contracter cette maladie.

Nous recommandons une prophylaxie générale par le sel iodé a 1/20.000 pour l'ensemble de la population.

Pour les enfants, qui, particulièrement atteints, peuvent plus que les adultes craindre les conséquences immédiates et lointaines de ce mal, nous pensons qu'une prophylaxie scolaire au moyen de tablettes iodurées dosées à 1 millgr. doit être entreprise. —

Nous voulons remercier ici le Directeur du Service de la Santé Publique de la Zone d'avoir bien voulu, dans le cadre de l'Inspection Médicale Scolaire, nous charger de cette oeuvre. —

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre le moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu
Bordeaux, le 14 Octobre 1947

Vu
Le Doyen,
DUPÉRIÉ.

Le Président du Jury,
DAMADE.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. HIPPOCRATE (460—375 Av J. C.). — In his works „On airs waters and places" W. Jones, Withington-London 1923 pp. 65—137.
2. VEGECE. — Ars veterinaria sive mulomedicinas.
3. BOMBASTUS AB HOHENHEIM (Paracelsus). — De generatione stultorum. Strasbourg 1603.
4. DU LAURENS (Andre). — De mirabile strumas sanandi. Paris 1609.
5. FODERE (Francois). — Essai sur le goitre et le crétinage. Turin 1792.
6. FODERE (Francois). — Traité du goitre et du crétinisme. Paris 1800.
7. MALACARNE (Michaele). — Sui gozzi e sulla stupidita. Torino 1789.
8. PROSSER (Thomas). — An account and method of cure of the bronchocele or Derby neck. London 1769.
9. WILMER (Bradford). — Cases and remarks in surgery to with is subjoined an appendix containing the method of curing the bronchocele in Coventry London, 1779.
10. FLAJANI (Guiseppe). — Sopra um tumor freddo nell' anterior parte dell collo detto bronchocelle. Roma 1802.
11. COINDET (Jean Francois). — Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. Ann. de chir. et phys. Paris — 1820 XV pp. 49—59.
12. COURTOIS. — Ann. de Chir. Paris 1813.
13. GREEN (Joseph Henry). — Removal of the right lobe of the thyroïd gland — Lancet 1828 29 pp. 351.
14. WATSON. — Excision of the thyroïd gland. British Med. J., London 1835.
15. PARRY (Caleb). — Enlargement of the thyroïd gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. London 1825.
16. GRAVES (Robert James). — Palpitation of the heart with enlargement of the thyroïd gland. London Med. and Surgery 1835.
17. GRAVES (Robert James). — System of clinical medicine. Dublin 1843.
18. BASEDOW (Karl Adolf von). — Exophtalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Berlin 1840.
19. BASEDOW (Karl Adolf von). — Arch. f. Klin. Chirurg. 1908, 8 t.
20. BASEDOW (Karl Adolf von). — Wschr. ges. Heilk. 1840 I, 197.
21. PREVOST J. L. et A. C. MAFFONI. — Atti della reale. Academia delle science Mediche. Torino 1846 v. 2 pp. 453.
22. CHATIN G. A. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences 1850 . . . 1860.
23. NIEPCE B. — Traité du goitre et du crétinisme suivi de la statistique des goitreux et des crétins dans le bassin de l'Isère etc. ... Paris, Baillère 1851.
24. BAILLARGER. — Enquête sur le goitre et le crétinisme. Paris 1873.
25. BOUSSINGAULT J. B. — Ann. de Chir. et de phys. 1831. v. 48. pp. 41—69.
26. SAINT-LAGER. — Etudes sur les causes du crétinisme et du goitre endémique Paris. Baillère. 1867.
27. GULL (Sir William). — On a cretonoid state supervening in adult life in women. — London 1873.
28. ORD. — Du myxoedeme. Med. Chir. Tram. 1878. No 61.
29. WOELFLER (Anton). — Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. — Arch. f. Klin. Chir. — Berlin 1883.
30. ASTLEY COOPER. — Guy's Hosp. Reports. 1836.
31. BARDELEBEN C. R. — Acad. des Sciences 1844. pp. 485.
32. SCHIFF. — Sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. Rev. Med. de la Suisse. Rom. 15 Fev. et 15 aout 1884.
33. Cl. BERNARD. — Leçons de physiologie expérimentale 1855.
    Leçons sur la propriété physiologique et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. 1859.
34. KOCHER (Emil Theodor). — Extirpation einer struma retoesophaga. — Basel. 1878.
35. REVERDIN (Jacques). — Myxoedème consécutif à l'extirpation totale ou partielle du corps thyroïde. Rev. Med. de la Suisse Rom. Genève. 1882. pp. 539. Note sur 22 opérations de goitre. Rev. Med. de la Suisse. Rom. 1883.
36. LANNELONGUE)Odilon Mare). — Transplantation du corps thyroïde sur l'homme Bull. Med. Paris 1890.
37. MURRAY. — Brit. Med. J. London 1891—796.
38. MARINE (David). — The relation of iodine to the structure of the thyroïd

gland. Arch. Intern. Med. Chicago. 1908.
39. CANON (Walter), BINGER (Carl), FITZ (Reginald). — Experimental Hyperthyroïdism. Amer. J. physiol. Baltimore 1915.
40. PLUMMER (Henry Stanley). — Results of administering iodin to patients having exophtalmic goiter. J. Amer. Med. Assoc. Chicago 1923.
41. PATEL et CREYSSEL. — Précis d'Anatomie Médico-Chirurgicale.
42. TESTUT et LATARGET. — Anatomie descriptive.
43. TESTUT et LATARGET. — Anatomie topographique.
44. LUCIEN PARISOT et RICHARD. — Traité d'endocrinologie. Dorn 1925.
45. WARTON (Thomas). — Adénographia: sive glandularum totius corporis desriptio. — London 1656.
46. BORIN. — Über die Derivate der embryonalen Schlundbogen. Arch. f. mikr. Anat. 1883.
47. HIS. — Mittheilungen zur Embryologie der Säugethiere. — His's Archiv 1881.
48. SIMON Ch. — Thyroïdes latérales et glandules thyroïdiennes chez les mannifères. Thèse Nancy 1896.
49. SIMON Ch. — Contribution à l'étude du développement organique de la thyroïde. Rev. biol. nord de la France. — 1894.
50. SOULIE et VERDUN. — Sur les premiers développement de la glande thyroïde. Journ. anat. et phys. pp. 604. — 1897.
51. SIMONNET, SAINTON, BROUHA. — Endocrinologie. Paris. Masson 1912.
52. VERDUN. — Contribution à l'étude des glandules satellites de la thyroïde chez les mannifères. Thèse Toulouse 1897.
53. VERDUN. — Contribution à l'étude des dérivés branchiaux chez les vertébrés supérieurs. Thèse Paris 1898.
54. ZUCKERKANDL. — Über eine bisher noch nicht beschriebene Drüse. Stuttgart 1879.
55. STRECKEISEN. — Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse. Virchow's Arch. 1886.
56. GILLE et BERTEIN. — Thyroïdes aberrantes de la base de la langue. Soc. Anat. 4 juin 1909. Y
57. MAYO. — Lingual sublingual and others forms of abberant thyroïds. Jour. of Amer. med. ass. Sept. 1911.
58. KADYI. — Über accessorische Schilddrüsenlappschen in den Zungenleingegend Arch. f. Anat. u. Phys. 1879.
59. WOLFLER. — Die Aortendrüse und der Aortenkropf. Weiner. med. Wochens. 1879.
60. DELLYS (Seraphim). — Etude morphologique des phénomènes de sécrétion dans la glande thyroïde. Thèse Lille 1938.
61. MARINE. — Physiological Reviews 1922 pp. 521—551.
62. FLORENTIN P. — Recherches sur l'histologie et l'histophysiologie de la glande thyroïde des mammières, Thèse Sciences, Nancy 1932.
63. OKKELS H. — On the histology and cytology of normal and anormal thyroïds in man. — Acta Path. Scandin. 1932 9. pp. 1.
64. OKKELS H. — La glande thyroïde. Actualités scientifiques et industrielles. Paris Hermann 1931.
65. OKKELS H. — La cytologie thyroïdienne dans diverses espèces d'animaux. Bull. Histol. appl. fevrier 1936. p. 57.
66. MARINE D. — Certain factures of the Morphological Pathology of Endemic goiter. Comptes-rendus de la 1ère Conf. Internationale du goitre, Bern 1927.
67. MASSON. — Le cytoplasme thyroïdien. Bull. Soc. anat. Paris 1912, p. 242.
68. ERDHEIM. — Zur normalen und patologischen Histologie der Glandula thyroïdea. Betr. z. pathol. Ant. 1903.
69. OKKELS. — Stades initiaux de la sécrétion thyroïdienne. Ses granulations oxydasiques. — C. R. Soc. Biol. 1934, t. 116, p. 251.
70. GALEOTTI. — Beiträge zur Kenntnis der Sekretionserscheinungen in den Epitelzellen der Schilddrüse. Arch. f. mikr. Anat. 1896.
71. UHLENHUTH E. — Die Sekretionsvakuolest und Sekretionskörner in Schilddrüsen (Amblyostoma tigrinum) Zeits. f. Zellforsch. und mikr. Anat. 1928, p. 243.
72. UHLENHUTH E. — The golgi apparatus in the secretion process of the thyroïd gland. Amer. Assoc. Anat. in Anat. Rec. 1932, 52 p. 40.

73. GRANT M. P. — The release of follicular Colloïd from the thyroïd of Necturus maculosus following heteroplastic anterior- pituitary implants. Anat. Rec. 1930. 46, p. 205.
74. GRANT M. P .— The release of follicular colloïd from the thyroïd of amblyostoma larvae during diagnostic stages of metamorphosis. Anat. Rec. 1930. 47, p. 342.
75. GRANT M. P. — The histophysiology of the amphibian thyroïd experimental release of the stored secretion. Amer. Zool. Soc. in Anat. Rec. 1932.
76. ETKIN W. M. — Growth of the thyroïd gland of Rana pipiens in relation to metamorphosis. Biological Bull. Sec. 1930, p. 285.
77. ETKIN W. M. — The phenomena of anuran metamorphosis the developpment of the thyroïd gland. The Journal Morph. 1936. 59, p. 69.
78. CLEMENTS D. S. — Comparative histological studies of the thyroïds and pituitaries in frog tadpoles in normal and accelerated metamorphorphosis. Jour. Soc. Microb. 1932. 52, p. 138.
79. LOEB L. — The effect of potassium iodide, thyroïd and anterior pituitary substance on the thyroïd gland of the guinea pigs. Amer. T. Surg. Juillet 1929.
80. LOEB L. et GRAY. — The effect of the oral administration of potassium iodide and thyroïd substance on the mitotic proliferation and structure of acini in the thyroïd gland in guinea pigs. Amer. J. of Path. 1928, p. 257.
81. LOEB L. et HAVEN. — Effect of potassium iodide and thyroïd extract on the thyroïd gland of guinea pigs. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1927. 24, p. 503.
82. COURRIER R. — Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. C. R. Soc. Biol. 1924. 91, p. 1274.
83. COURRIER R. — Action de l'ingestion de thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. Rev. Franc. d'Endocr. 1928, p. 12, No 1.
84. CRISTIANI. — Propriétés différentes des tissus thyroïdiens et parathyroïdiens. C. R. Soc. Biol. 1905.
85. SHIROISHIMARU. — Über den Golgiapparat in den Schilddrüsenzellen. Folia Anat. Japonica 1926, p. 13.
86. WINNEWARTER de. — Influence de l'extirpation incomplète de la thyroïde sur la structure des fragments conservés. C. R. Soc. Biol. 1935. 120, p. 787.
87. WINNEWARTER de. — Signification des vacuoles de la colloïde thyroïdienne. C. R. Soc. Biol. 1935. 120, p. 785.
88. ARON M. — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétoire de la thyroïde. Rev. franc. d'Endocrin 1930. 6, p. 472.
89. ARON M. — Les tests morphologiques du fonctionnement thyroïdien. C. R. Associat. Anatomistes Bruxelles 1934, p. 7.
90. ARON M. — Sur le titrage biologique de thyréo-stimuline préhypophysaire: le seuil des mitoses dans la thyroïde des cobayes traités. C. R. Soc. Biol. 1936. 123, p. 250.
91. KROGH et OKKELS. — Sur l'histophysiologie du corps thyroïde. Stades initiaux de la sécrétion thyroïdienne. C. R. Soc. Biol. 1933. t. C XII, p. 1694.
92. KROGH et LINDBERGH. — Experimental Hyperactivity of the thyroïd gland. Acta Pathol. Scandin. 1932. 9, p. 37.
93. ROUSSY, HUGUENIN et WELTI. — Les aspects du corps thyroïde dans les hyperthyréoses. C. R. Confér. Internat. du goitre, Berne 1933.
94. DE JOSSELIN DE JONG R. — Die pathologische Anatomie der Struma bei Hyperthyreose resp. Morbus Graves-Basedow. C.R. Conf. Int. du goitre, Berne 1933.
95. HOLST. — Pathologische Anatomie der übrigen Organe bei der Basedow'schen Krankheit. C. R. Conf. Int. du goitre, Berne 1933.
96. GLEY. — Sur les effets de l'extirpation du corps thyroïde. C. R Soc. Biol. 1891, p. 509.
97. MOUSSU. — Recherches sur les fonctions thyroïdiennes et parathyroïdiennes. Thèse de Paris 1896, 97.
98. PARHON et GOLDSTEIN. — Traité d'endocrinologie 1933, p. 344.
99. LANZ. — Zur Schilddrüsenfrage. Sammlung Klinische Vorträge, Chirurgie. 1894, p. 24.
100. GUIART. — Etudes sur la glande thyroïde dans la série des vertébrés en particulier chez les sélaciens. Thèse Paris 1895, 96.

101. JEANDELIZE. — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne. Thèse Nancy 1902.
102. UHLENHUTH E. — Relation between thyroïd gland metamorphosis and growth. Journ. of gen. phys. 2 mars 1919.
103. GLEY et PHYSALIX. — Sur les effets de la thyroïdectomie chez la salamandre. C. R. Soc. Biol. 13. Janv. 1894, p. 5.
104. MOUSSU. — Recherches sur les fonctions thyroïdiennes et parathyroïdiennes. Thèse Paris 1896, 97.
105. MOUSSU. — Sur la fonction thyroïdienne. Crétinisme experimental sous ses deux formes typiques. C. R. Soc. Biol. 1892, p. 972.
106. MOUSSU et HOFMEISTER. — Zur Physiologie der Schilddrüse. Fortschritt der Medicin. 1 et 15 Fevrier 1892.
107. VON EISELSBERG. — Die Krankheiten der Schilddrüse. 1901.
108. HORSLEY. — Remarks on the function of thyroïd gland. The British Med. Journ. 1892, p. 215.
109. CRISTIANI. — De la greffe thyroïdienne en général et de son évolution histologique en particulier. Arch. de physiol. Jour. 1895, p. 65.
110. CRISTIANI. — Développement des greffes thyroïdiennes. Soc. de Biol. Nov. 1900, p. 967.
111. CRISTIANI. De la greffe thyroïdienne croisée. Vè Congrès internat. de Physiol. Turin 1901.
112. BAUMANN. — Über das normale Vorkommen von Jod in Tierkörpern. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1895 XXI, p. 319; 1896 XXII, p. 1.
113. MARINE et LENHART C. H. — Archives of Internal Medicine. 1909, v. 4, pp. 440—493.
114. ZUNZ. — Recherches sur la composition chimique du corps thyroïde. Archives Internat. de Physiologie, 1921, t. 16, p. 288—306.
115. LELAND J P. and FOSTER G. L. — Journal of Biological Chemistry. 1932, v. 95, pp. 165—179.
116. GUTMAN, BENEDICT, BAXTER and PALMER. Transactions of the American Association for the Study of Goiter. 1932, pp. 31—39; and Journal of Biological Chemistry. 1932, v. 97, pp. 303—324.
117. OSWALD A. — Zeitschrift für physiologische Chemie. 1897, XXII, pp. 265—310.
118. OSWALD A. — Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschrift f. physiol. Chem. 1899, XXVII, No 14.
119. KENDALL.— On the crystallin compound containing iodin which occurs in the thyroïd. Endocrinology, avr. 1917, p. 153, t. I.
120. KENDALL. — The active constituent of the thyroïd. Journ. Am. Med. Ass. 4 sept. 1918, t. LXXI, p. 871.
121. HARINGTON. — Biochemical journal 1926. 20, p. 300.
122. HARINGTON et BARGER. — Biochemical journal 1927. 21, p. 169.
123. FLORENTIN P. — Etude des divers mécanismes de régénération des follicules thyroïdiens chez le cobaye adulte et en particulier chez la femelle gestante. Rev. franc. d'Endocrin. III, p. 284.
124. FLORENTIN P. — Fonte holocrine des cellules thyroïdiennes chez le cobaye et en particulier chez la femelle gestante. C. R. Soc. Biol. 1926, XCIV, p. 73.
125. FLORENTIN P. — A propos du mécanisme de la sécrétion thyroïdienne. C. R. Soc. Biol. 1926, XCV, p. 688.
126. FLORENTIN P. — Les manifestation histologiques de l'activité thyroïdienne chez les mammifères. Rev. Franc. d'Endocrin. 1928, 4, p. 293.
127. GOORMAGHTIG et THOMAS. — The functional reactions of the human thyroïd. A contribution to its histophysiology. Amer. J. Path. 1934. 10, p. 713.
128. WILLIAMSON et PEARSE. — C. R. 1ère Conf. Intern. du Goitre, Berne 1927.
129. DE QUERVAIN. — Presse Medicale. 18 Avril 1936, p. 649—651.
130. MARINE et ROGOFF. — Journ. Pharm. and Exper. 1916, VIII, 439.
131. IODINE FACTS. — World Goitre Survey, London Sherival Press, Avril 1946.
132. HARINGTON. — J. chem. Soc. 1944, p. 193—201.
133. HARINGTON. — The thyroïd gland: I ts chemistry and Physiology. Oxford University Press, 1933.
134. LERMAN J. — Iodine components of the blood. Jr. Clin. Invest. 1940, XIX, 555.

135. ABDERHALDEN et HARTMANN. — Vergleichende Untersuchungen der Wirkung von aus Schilddrüsen gewonnenen Thyroxin und von synthetisch bereiteten. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 1927, p. 207 3/4.
136. SALTER W. T. — The endocrine function of iodine. Harvard University Press, 1940, Cambridge.
137. LERMAN J. and SALTER W. T. — The maintenance requirements of myxoedema patients. Ir. Pharmacol. and Exper. Therap. 1934, 1, 298.
138. REINEKE E. P. and TURNER C. W. — Thyroïdal action of synthetic thyroprotein. Fr. Clin. Eudocrin 1943, 1.
139. MEANS J. H. — Some new approaches to the physiology of the thyroïd. Annals 1943, v. 19.
140. RAWSON, HERTZ and MEANS. — Cyanate Goiter in man. Report of a case with histological and metabolic studies. Jr. Clin. Invest. 1942, XXI, 624.
141. KOBACKER J. L. — Production of goiter and myxoedema by sulfocxanates. Ohio State Med. Tr. 1942, XXXVIII, 541.
142. MAHAUX T. — Maladie de Basedow, hypophyse et système nerveux central. Acta Med. Scand. 1940, t. CIV No 1—2, pp. 42—62.
143. STURM A. et SCHNEEBERG R. — Contribution a l'étude du métabolisme iodé cérébral. Zschr. Ges. exper. Med. 1933, t. LXXXVI, pp. 665—674.
144. DAUTREBANDE L. — Physiopathologie de la thyroïde, Paris, Masson 1937.
145. DANIELOPOLU D. — Les thyroïdies endémiques et sporadiques. Paris, Masson, 1937.
146. JOLL CECIL A. — Diseases of the thyroïd gland. Londres, William Heinemann, 1932.
147. MARINE D. — Certain Features of the morphological Pathology of Endemic Goitre in C. R. de la 1ère Conf. Intern. du Goitre, Berne 1927.
148. DAVIES J. and ROGERS. — British Medical Journal, 11 Mai 1940, pp. 764—765.
149. SILBERSCHMIDT W. — Die Prophylaxe des endemischen Kropfes in C. R. 1ère Conf. Intern. du Goitre, Berne 1927.
150. SILBERSCHMIDT W. — Endemic goiter in England. Memorandum du Goitre Sub. Committee of the Medical Research Council Lancet, 22 Janv. 1944, p. 107.
151. ASCHOFF L. — C. R. 1ère Conf. Intern. du Goitre, Berne 1927.
152. WILSON D. et MURRAY M. M. — Nature 1945, v. 155, pp. 79—80.
153. KING E. L., HERRING J. G. — Journal of the American Medical Association 1939, v. 113, pp. 1300—1302.
154. NOVAK J. — Zentralblatt für Gynaekologie, 1926, v. 50, pp. 1003—1008.
155. KANE H. F. — American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1936, v. 32, pp. 110—113.
156. SHEE James C. — Irish Journal of Medical Science, Oct. 1939, pp. 752—754.
157. STACPOOLE H. H. — Transactions of the third International Goiter Conference and the American Association for the Study of goiter, 1938, pp. 76—80.
158. STOCKS P. — Annals of Eugenics, 1927, v. 2, pp. 382—394.
159. STOCKS P. and KARN Mary. — Biometrika, 1927, v. 19, pp. 292, 353.
160. GARDINER-HILL, BRETT and FORREST-SMITH. — Quaterly Journal of Medicine, 1924—25, v. 18, pp. 133—142.
161. EASON J. — British Medical Journal, 24 Juin 1939, p. 1303.
162. MILLIGAN E. — HM British Medical Journal, 28 Aout 1926, pp. 373—376.
163. GREENE R. — Lancet, 20 Mai 1944, p. 662.
164. NOBECOURT et BABONNEIX. — Traité de médecine des enfants. Article par H. Janet.
165. WIELAND. — Schweizerische mediz. Wochenschrift, 1927, No 35.
166. EGGENBERGER. — Hirsch's Handbuch der inneren Secretion, t. 3, p. 775.
167. EUGSTER J. — Zur Ehrlichkeitsfrage der endemischen Strma, Zürich: Orell-Fuessli, 1935.
168. HANKE H. — Innere Secretion und Chirurgie, Julius Springer, Berlin 1937.
169. WEGELIN. — Schilddrüse, Henke-Lubarsch's Handbuch der speziellen Anatomie. Tel. p. 444.
170. COLE W. H. et WOMACK N. A. — Journal of the American medical Association, 1929, v. 92, pp. 453—457.

171. ASTWOOD E. B. — J. Americ. med. Assoc. 1943 a, 122, p. 78.
J. Pharmacol. 1943 b, 78, p. 79.
J. clin. Endocrinol. 1944, 4, 429.
172. ALBAHARY C. — Paris Med. 10 Dec. 1944, p. 202.
173. PERRAULT, BOVET, DROGUET. — Soc. Med. des Hop. de Paris, 27 Oct. 1944, Paris med. 1944 b, 34, 213.
Jeantet. 1944. Bull. Soc. Med. Hyg. Travail, Nov. 1944. 20.
Ann. Endocrinol, 1945, 6, 86.
174. BOVET D., BABLET J., FOURNEL J. — Les bases expérimentales de la thérapeutique clinique des thyrotoxicoses par l'amino-thiazol et les substances antithyroïdiennes. La semaine des Hopitaux, Paris, 70 ct. 1945, pp. 1060—1068.
175. RAWSON, EWANS etc.... — J. clin. Endocrinol. 1944, 4, 1.
176. CAMPBELL, LANDGREBE, MORGAN. — The Lancet, 1944.
177. GRIESBACH, KENNEDY und PURVES. — Ibid. 1945, 26, 18.
178. PURVES H. D., GRIESBACH W. E. — The Brit. Jour. of exp. path. 1945, 26, 18.
The Brit. Journ. of exp. path. 1946, 27, 294.
The Thyroïd tumours in rats treated with thiourea. The British Journal of experimental pathology, Fevrier 1947.
179. WEGELIN. — Schweiz. med. Wochenschr. 1927, 8, 848.
180. HELLWIGG F. — Brith. Journ. of exp. path. 1944, 25, 90.
Brith. Journ. of exp. path. 1945, 26, 270.
181. DURAND-DASTES. — A propos du goitre. Soc. Med. Chir. Pharm. Toulouse, Mai 1946.
182. STEVENSON L. E. — On the occurence of endemic goitre in Cumberland and Westmoreland, 1898.
183. LEBOUR G. A. — On the geological distribution of endemi goitre in Eng-c land. Medical Times and Gazette, 1881, p. 492.
184. BERRY, Sir J. — Geological and geographical distribution of goitre in England and Wales pp. 57—65 in Discases of the thyroïd gland and their surgical treatment. London, J. et A. Churchill, 1901.
185. STOCKS P. — Relation of goitre to altitude and geological formation pp. 269—274 of Goitre in the English school child.
Quarterly Journal of Medicine, 1928, v. 21, pp. 223—275.
186. TURTON P. H. J. — The distribution of simple goitre in Derbyshire. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1933, v. 26, pp. 1223—1266.
187. BIRCHER H. — Der endemische Kropf und seine Beziehung zur Taubstummheit und zum Kretinismus. Basel 1883.
188. STINER O. — Die Verbreitung des endemischen Kropfes in der Schweiz nach neueren Ergebnissen der Rekruten-Untersuchungen. Schweizer Kropf-Kommission: Beilage zum Bulletin des eidgenössischen Gesundheitsamtes, 1924, No 6, pp. 23—37.
189. MAC CLELLAND J. — Sketch of the medicaltopography or climate and sails of Bengal and the N. W. Provinces. London: John Churchill, 1859.
190. MAC CARRISON Sir R. — The etiology of endemic goitre, Lancet, 1913, v. i. pp. 219—226.
191. CLARK T. et C. PIERCE. — Endemic goitre. Its possible relationship to water supply. U. S. Public Health Reports, 1914, v. 29, pp. 939—948.
192. 192. HOU H. C. — Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1940, v. 43, pp. 753—755.
193. CHESNEY A. M., CLAWSON T. A., WEBSTER B. — Endemic goitre in rabbits. Bulletin of the Hohn's Hopkins Hospital, 1928, v. 43, pp. 261—308.
194. AZERAD et Mme G. L. LECOMPTE. — Hormones et vitamines. Encyclopédie médicochirurgicale T. XI 10001-c p. 1.
195. JACQUEMELLER. — Vitamines et thyroïde. Contribution à l'étude de l'action des hypervitaminoses sur la structure du corps thyroïde. Thèse, Lille, 1938—39.
196. MOURIQUAND. — Hormones et vitamines. Les régulations hormonales. Journées Médicales, Paris 1937.
197. VON EULER. — Hormones et vitamines. Les régulations hormonales. Journées Médicales, Paris 1937.

198. VON FELLENBERG. — Biochem. Z. 1932, 42.
199. ABELIN I. — Biochem. Z. 1930, 228, 189. — 1931, 242, 285.
200. RACHMUT M. — La vitaminothérapie des états hyperthyroïdiens. Thèse Toulouse, 1937.
201. HELWIGG C. A. — Iodine deficiency and goiter. Influence of a diet poor in iodine on the thyroïd gland in white rats. Arch. of Path. and Labor. Medicine, 1931, v. 11, pp. 709—722.
202. MAC CARRISON et MADHAVA K. — The life line of the thyroïd gland. Indian Medical Researchs Memoirs NO 23, Calcutta 1932.
203. LEVINE REMINGTON, von KOLNITZ. — Studies on the relation of diet to goiter. Journal of nutrition, 1933, v. 6, pp. 325—345.
204. HELWIGG C. A. — Experimental goiter due to calcium. Archives of Surgery, Chicago, 1940, v. 40, pp. 98—102.
205. SHARPLESS, SABOL ANTHONY et ARGETSINGER. — Goitrogenic action of Calcium.
206. SCOTT M. — Transac of the third Internat. Goiter Confer. and the Amer. Assoc. for the study of Goiter, 1938, pp. 34—49.
207. CHAPPUIS. — Notions sur les intoxications par le fluor. Thèse Alger, 1938.
208. PLANTIVEAU P. — Intoxication par le fluor, Thèse Paris, 1946.
209. WILSON D. C. — Nature, 1939, 144, p. 155.
210. WILSON D. C. — Fluorine in the aetiology of endemic goitre, The Lancet, 15 Février 1941, p. 211.
211. WILSON D. C. — Fluor et caries dentaires. The Lancet, 22 Mars 1941, p. 375.
212. WILSON D. C. — The Lancet, 17 Avril 1943, p. 490.
213. KRAFT K. et MAY R. — Zeitschrift für physiologische Chemie, 1937, v. 246, pp. 233—243.
214. VON FELLENBERG Th. — Biochem. Zeitschrift, 1923, v. 139, pp. 371—451.
215. GREENWALD I. — Clin. Endocrin. 1946, 6, 708.
216. JACOB Y. — Contribution à l'étude du goitre: l'hypertrophie des thyroïdes chez le poulain côtier breton. Thèse vétérinaire Paris, 1940.
217. The Lancet, 22 janvier 1944, p. 107.
218. BERARD et DUNET. — C. R. la 1ère Conf. Internat. du Goitre, Berne 1928.
219. GALLI-VALERIO B. — C. R. 1ère Conf. Internat. du Goitre, Berne 1928.
220. CROTTI A. — C. R. la 1ère Conf. Internat. du Goitre, Berne 1928.
221. HAMON du FOUGERAY. — De l'odigine rhino-pharyngienne des goitres. Paris Alcan 1901.
222. MAC CARRISON. — The thyroïd gland in health and disease, London Baillere 1917.
223. MAC CARISSON. — C. R. de la 1ère Confer. Intern. du Goitre, Berne 1928.
224. MAC CARRISON. — C. R. de la 2ème Confer. Intern. Goitre, Berne 1933.
225. MARCHESA A. — Le anomalie della tiroide in rapporto colla radioattivita dell'acqua. C. R. de la 2ème Confer. Intern. du Goitre, Berne 1933.